

University of Groningen

Transaminase bepalingen bij de behandeling van tuberculose

Haeringen, Jacob Rudolf van

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

1968

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Haeringen, J. R. V. (1968). *Transaminase bepalingen bij de behandeling van tuberculose: Een onderzoek naar het optreden en het voorkomen van leverbeschadiging*. [, Rijksuniversiteit Groningen]. Drukkerij Jan Haan N.V.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

TRANSAMINASE BEPALINGEN
BIJ DE BEHANDELING
VAN TUBERCULOSE

EEN ONDERZOEK
NAAR HET OPTREDEN EN HET VOORKÓMEN
VAN LEVERBESCHADIGING

J. R. VAN HAERINGEN

TRANSAMINASE BEPALINGEN
BIJ DE BEHANDELING VAN TUBERCULOSE

SERUM TRANSAMINASE LEVELS
DURING TREATMENT OF TUBERCULOSIS

AN INVESTIGATION
INTO THE OCCURRENCE AND PREVENTION
OF LIVER DAMAGE

(with a summary in English)

STELLINGEN

1.

Ernstige leverbeschadiging tengevolge van een behandeling met tuberculostatica kan voorkomen worden door geregelde controle van de serumtransaminasen.

2.

Bij het optreden van verschijnselen van leverbeschadiging tijdens een medicamenteuze behandeling dient zo mogelijk een leverbiopsie verricht te worden.

3.

De bruikbaarheid van de combinatie van de zogenaamde primaire tuberculostatica: PAS, INH en Sm, wordt door de bijwerkingen zodanig verminderd, dat het aangewezen is om naar andere, even werkzame, maar met minder nadelen gepaard gaande combinaties om te zien.

4.

Bij patiënten met pulmonale hypertensie, waarbij men geen aanleiding heeft om aan multiële longembolieën te denken, dient rekening gehouden te worden met de kans op het bestaan van „pulmonary veno-occlusive disease”.

Lancet 1966: ii: 62

5.

Slechts in enkele gevallen van traumatische dwarslaesie, heeft het bepalen van de drukverhoudingen in de liquor betekenis voor de in te stellen behandeling.

6.

Voor het bepalen van het kalkgehalte van het skelet, verdient de J_{125} methode de voorkeur boven de gebruikelijke röntgenologische methoden.

7.

Acute nierinsufficiëntie behoeft niet gepaard te gaan met oligurie.

8.

Groeiremming tengevolge van langdurig gebruik van corticosteroïden kan vermeden worden.

9.

Bij het toepassen van thermoplastische stoffen in systemen voor infusie en extracorporale circulatie, dient behalve met de afgifte, ook met de absorptie van stoffen rekening gehouden te worden.

10.

Bij de zuivering van rivierwater ten behoeve van de drinkwatervoorziening verdient de toepassing van ozon de voorkeur boven chloor.

11.

Ten onrechte staat George III bekend als lijder aan manisch-depressieve psychose.

12.

Een belangrijk deel van de persoonlijke gegevens, die thans bij de inschrijving als specialist in het daartoe bestemde register van de Koninklijke Nederlandse Maatschappij tot Bevordering der Geneeskunst vereist worden, doet niet ter zake.

1000

RIJKSUNIVERSITEIT TE GRONINGEN

TRANSAMINASE BEPALINGEN BIJ DE BEHANDELING VAN TUBERCULOSE

EEN ONDERZOEK
NAAR HET OPTREDEN EN HET VOORKÓMEN
VAN LEVERBESCHADIGING

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN HET DOCTORAAT IN DE GENEESKUNDE
AAN DE RIJKSUNIVERSITEIT TE GRONINGEN
OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS DR. J. TH. SNIJDERS,
HOOGLERAAR IN DE FACULTEIT DER SOCIALE WETENSCHAPPEN,
IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN
OP WOENSDAG 9 OKTOBER 1968 DES NAMIDDAGS TE 4 UUR
DOOR

JACOB RUDOLF VAN HAERINGEN

GEBOREN TE HEEMSTEDE

DRUKKERIJ JAN HAAN N.V. GRONINGEN 1968

PROMOTOR: PROF. DR. J. K. KRAAN

COREFERENT: DR. G. S. QUÉ

AAN MIJN MOEDER

Met erkentelijkheid wordt hier melding gemaakt van de financiële steun, die voor de bewerking van dit proefschrift werd ontvangen van de Koninklijke Nederlandse Centrale Vereniging tot bestrijding der Tuberculose en van het bestuur van het Sanatorium „Beatrixoord”.

VOORWOORD

Dit onderzoek werd verricht in het sanatorium Beatrixoord (geneesheer-directeur: prof. dr. J. K. Kraan).

De laboratorium bepalingen werden verricht op het laboratorium van Beatrixoord onder leiding van de heer S. Bootsma.

De LDH-bepalingen werden verricht op het laboratorium van de Interne Kliniek van de Rijksuniversiteit te Groningen (hoofd: dr. J. J. M. Vegter).

De leverbiopsiën werden gedaan door dr. G. S. Qué, en beoordeeld door dr. Ph. J. Hoedemaker op het Pathologisch-anatomisch Laboratorium (hoofd: prof. dr. A. Arends). De microfoto's werden vervaardigd door collega J. Wachters, hoofd van de afdeling medische fotografie van het Pathologisch-anatomisch Laboratorium.

De tekeningen werden gemaakt op de tekenkamer van de Interne Kliniek door de heren S. Pasma en J. Brouwer.

Een gedeelte van het rekenwerk werd gedaan door mevrouw L. E. M. Wachters-Petit.

De samenvatting werd in het Engels vertaald door collega J. H. P. Wilson, M.B., Ch. B.

Het typewerk werd verzorgd door mevrouw A. Punter-Martens en mej. C. van Kregten.

Hooggeleerde KRAAN, hooggeachte promotor, voor de gelegenheid, die u mij geboden hebt om tijdens mijn opleiding tot longarts de leverfunctiecontrole op de tuberculostatische therapie tot een proefschrift te bewerken, ben ik u dankbaar. De werkwijze in uw sanatorium en de goede samenwerking met de Interne Kliniek te Groningen, hebben het mogelijk gemaakt dit onderwerp, met zijn zo geheel verschillende facetten, met vrucht te bestuderen.

Zeergeleerde QUE, hooggeachte coreferent, in een aantal uitvoerige gesprekken hebt u mij ingewijd in de pathologie van de medicamenteuze leverbeschadigingen. Uw belangstelling en waardering voor de reeds bereikte resultaten zijn een belangrijke stimulans geweest om het onderzoek aan te vullen en te voltooien; uw adviezen bij de opzet van het tweede PAS-onderzoek, uw bemiddeling bij het verrichten van de LDH-bepalingen, en uw bereidheid tot het verrichten van de heparbiopsiën in het sanatorium, hebben een directe bijdrage tot dit proefschrift geleverd. Uw aanwijzingen en adviezen bij het doornemen van het manuscript heb ik zeer gewaardeerd.

Zeergeleerde MULDER, beste Renke, jouw aandeel in het tot standkomen van dit werkstuk is groot geweest; door je grote belangstelling voor de werking en de bijwerkingen van de tuberculostatische behandeling, heb je mij steeds geïnspireerd. Jouw vele praktische aanwijzingen, vanaf het opzetten van de onderzoeken tot de vervaardiging van het manuscript zijn van grote waarde geweest. De vaak geanimeerde en uitvoerige besprekingen, die soms veel van je tijd in beslag namen, zal ik niet licht vergeten.

Hooggeleerde MANDEMA, uw belangstelling en uw adviezen heb ik gewaard.

Hooggeleerde VAN DER SLIKKE, uw adviezen en de aanmoediging tot het onderzoek van de leverbeschadigingen, welke u bij uw consulten in het sanatorium ontmoette, hebben belangrijke gevolgen gehad.

Hooggeleerde ORIE, voor uw belangstelling en vooral voor de gelegenheid die u mij gaf om tijdens mijn verdere opleiding tot longarts op uw afdeling, dit proefschrift te voltooien, ben ik u veel dank verschuldigd.

Zeergeleerde DE VRIES, met bewondering voor je kennis heb ik gebruik gemaakt van je adviezen omtrent het bewerken en weergeven van aantallen en grootheden.

Allen, die door hun bijdrage, belangstelling, en praktische steun - wat betreft het laatste denk ik aan het overnemen van tijdrovende klinische en poliklinische werkzaamheden tijdens kritieke perioden - zeg ik oprechte dank.

INHOUD

VOORWOORD	vii
INLEIDING	1
HOOFDSTUK I	
LITERATUURONDERZOEK BETREFFENDE LEVERBESCHADIGINGEN BIJ DE TUBERCULOSTATISCHE THERAPIE	2
PARA-AMINOSALICYLZUUR (PAS)	2
ISONICOTINEZUURHYDRAZIDE (INH)	4
PYRAZINAMIDE (PZA)	5
ETHIONAMIDE (ETH)	8
HOOFDSTUK II	
MEDICAMENTEUZE LEVERBESCHADIGINGEN	10
HOOFDSTUK III	
BETEKENIS, UITVOERING EN NORMAALWAARDEN VAN HET SERUM TRANSAMINASE-ONDERZOEK	14
BETEKENIS VAN HET SERUM TRANSAMINASE-ONDERZOEK . .	14
METHODE VAN BEPALING	15
NORMAALWAARDEN	17
	ix

HOOFDSTUK IV

INDELING VAN HET EIGEN ONDERZOEK	19
RETROSPECTIEF ONDERZOEK	19
PROSPECTIEVE ONDERZOEKINGEN	23

HOOFDSTUK V

RESULTATEN VAN HET ONDERZOEK (PZA-GROEP)	26
<i>Samenvatting en vergelijking met gegevens uit de literatuur</i>	33

HOOFDSTUK VI

RESULTATEN VAN HET ONDERZOEK (ETH-GROEP)	35
<i>Samenvatting en vergelijking met gegevens uit de literatuur</i>	40

HOOFDSTUK VII

RESULTATEN VAN HET ONDERZOEK (PAS-GROEP)	42
PAS-GROEP	42
PAS-ALLERGIE	43

HOOFDSTUK VIII

RESULTATEN VAN HET ONDERZOEK (PROSPECTIEVE PAS-ONDERZOEKEN) 46

HET EERSTE PROSPECTIEVE PAS-ONDERZOEK 46

HET TWEEDE PROSPECTIEVE PAS-ONDERZOEK 51

HOOFDSTUK IX

SAMENVATTING EN VERGELIJKING MET GEGEVENS UIT DE LITERA- TUUR BETREFFENDE HET ONDERZOEK NAAR LEVERBESCHADIGING TENGEVOLGE VAN PAS 61

HOOFDSTUK X

PATHOLOGISCH ANATOMISCH ONDERZOEK 67

HOOFDSTUK XI

ALGEMENE BESCHOUWING 90

SAMENVATTING 95

SUMMARY (*in English*) 100

APPENDIX, *Laboratorium bepalingen in bloed, en normaalwaarden* . . . 104

LIJST VAN GERAADPLEEGDE LITERATUUR 105

INLEIDING

Het probleem van de medicamenteuze leverbeschadiging is bij de behandeling van de tuberculose aan de orde gekomen sinds de toepassing van pyrazinamide (PZA), dat in gevallen waarin de tuberkelbacteriën een resistentie tegen één of meer van de zogenaamde primaire tuberculostatica verkregen hebben, op vrij grote schaal is toegepast.

Het resultaat van een primaire behandeling met een combinatie van pyrazinamide en isonicotinezuurhydrazide blijkt in verschillende centra eveneens dermate gunstig, dat alleen het niet onbelangrijke aantal icterusgevallen dat aan pyrazinamide wordt toegeschreven, een ruimere toepassing van deze combinatie in de weg stond.

Geregelde controle door middel van leverfunctieproeven als alkalische fosfatase, broomsulfaleïneproef en eiwitvlokkingsreacties bleek niet voldoende om het optreden van leverbeschadiging tijdig te signaleren. Met het toepassen van de transaminasebepaling werden veel gunstiger resultaten vermeld ten aanzien van de preventie van icterus (Morrissey en Rubin, 1959).

Bij de behandeling van patiënten in het sanatorium Beatrixoord leek het aanvankelijk wel mogelijk om, onder geregelde controle van alkalische fosfatase en thymoltroebeling, dergelijke leverbeschadigingen te omzeilen (van Dijk en Kraan, 1960); totdat het plotseling optreden van enkele icterusgevallen aanleiding gaf om naar een betere methode te zoeken.

Op grond van de elders bereikte gunstige resultaten met het transaminaseonderzoek leek het van belang om de bruikbaarheid van deze controlemethode in eigen materiaal na te gaan.

Behalve pyrazinamide (PZA) werd ook ethionamide (ETH), dat sinds 1958 met gunstige resultaten als tuberculostaticum in gebruik is, op grond van de ervaring dat hierbij ook leverbeschadigingen zijn gerapporteerd (Moulding, 1962; Douma, 1964), op deze wijze gecontroleerd. Op grond van de opgedane ervaringen werd het onderzoek verder uitgebreid tot de patiënten, die behandeld werden met de combinatie van para-aminosalicylzuur (PAS), isonicotinezuurhydrazide (INH) en streptomycine (Sm), waarvan in de literatuur leverstoornissen in meestal lage frekwentie werden vermeld, toegeschreven aan PAS en ook wel aan INH.

Het resultaat van deze onderzoeken is in dit proefschrift neergelegd.

LITERATUURONDERZOEK BETREFFENDE LEVER-
BESCHADIGINGEN BIJ DE TUBERCULOSTATISCHE
THERAPIE

In de volgende paragrafen worden in het kort de tegenwoordig in gebruik zijnde tuberculostatica beschreven, waarbij het optreden van leverafwijkingen bekend is.

In dit verband worden besproken: PAS, INH, PZA en ETH.

PARA-AMINOSALICYLZUUR (PAS)

Deze stof wordt sinds 1947 bij de behandeling van patiënten gebruikt, nadat Lehmann (1946) bij uitvoerige proefnemingen op laboratoriumdieren geen toxiciteit had kunnen vaststellen.

Het veroorzaakt, afhankelijk van de dosis, bij oraal gebruik vaak gastro-intestinale klachten, zodat het ook wel in een intraveneuze druppelinfusie wordt toegediend.

Tevens zijn er een aantal preparaten in de handel, die beter verdragen worden, doordat zij PAS in een chemische verbinding bevatten, waaruit het in de darm wordt afgesplitst en in zijn werkzame vorm langzaam vrij komt; als gevolg hiervan treden lagere bloedspiegels op (Mulder en Huizinga, 1968).

In de literatuur wordt een aantal uiteenlopende vormen van PAS-allergie beschreven, waarbij verscheidene organen of orgaansystemen betrokken kunnen zijn.

Nierbeschadiging is beschreven door McKendrick (1951).

Afwijkingen aan de bloedbereidende organen zijn beschreven door: Bergerot-Blondel (1960) en Dausset (1961).

Zowel aplastische anaemie, leucopenie als thrombopenie zijn beschreven. Ook antilichamen konden worden aangetoond.

Het klassieke beeld van de PAS-allergie gepaard met verschijnselen, die gelijken op mononucleosis infectiosa werd door Sjoukes (1952) beschreven:

optreden tussen 3e en 5e week,
gepaard met bovenbuiksklachten,
koorts,

exantheem,
eosinophilie,
lymphocytose met atypische op plasmacellen gelijkende lymphocyten,
vergrote lymphklieren,
vergrote lever, vergrote milt.

Gökçen (1963) toonde in een dergelijk geval in het serum van een patiënt autoimmuunstoffen tegen leverweefsel aan, waarbij het zelfs lukte door middel van een immuunfluorescentietechniek antistoffen tegen leverparenchymcellen van antistoffen tegen galgangepitheel te onderscheiden. De onderzochte patiënt toonde een hoog γ -globuline.

Talrijke publicaties vermelden vormen van PAS-allergie zonder atypische lymphocytose en lymphklierzwelling. Vaak wel gepaard met koorts en exantheem, eosinophilie en leverfunctiestoornissen.

Een aantal icterusgevallen tengevolge van de behandeling met PAS, wordt in de literatuur vermeld, waarvan sommige met fatale afloop (Hanson en Cleve, 1955; Paine, 1958).

Simpson en Walker (1960) vinden in een samenvattende studie over 150 publicaties over PAS-overgevoeligheid 229 gevallen beschreven, waarvan 224 met koorts tussen de 1e en de 27e dag van de behandeling, en 53 gevallen van geelzucht, waarvan 7 met fatale afloop.

Gerekend naar het grote aantal patiënten dat met PAS behandeld wordt, wordt de frekwentie zeer gering geacht (Sherlock, 1963).

Er komen ook gevallen van „hepatitis” voor zonder icterus (Lichtenstein en Cannemeyer, 1953).

Het optreden van icterus houdt verband met het tijdstip waarop de overgevoeligheid herkend en de toediening van PAS gestaakt wordt (Simpson en Walker, 1960).

Morrissey en Rubin (1958) vermelden stijgingen van de transaminase, die zij waargenomen hebben bij de controle van patiënten vóór de aanvang van een behandeling met PZA; zij schrijven deze aan een voorafgaande behandeling met PAS toe.

Berté, DiMase en Christianson (1964) melden bij de behandeling van 1698 patiënten, 8 gevallen van „hepatitis” t.g.v. PAS, waarvan 3 met alleen een verhoogde SGOT; de 5 andere met meerdere gestoorde leverfunctieproeven, maar bij alle 8 patiënten geen icterus.

Morrison Smith en Springett (1966) zagen bij de behandeling van 318 patiënten met PAS, INH en Sm onder controle van de SGPT geen icterus. Bij 6 van de 15 patiënten, die een reactie op PAS vertoonden met koorts of exantheem, werden SGPT-waarden boven 45 E gevonden, terwijl dit vóór de aanvang van de behandeling bij 13 van 318 en na 1 maand behan-

delen bij 13 van de 164 patiënten, die geen klinische geneesmiddelreactie vertoond hadden, het geval was.

Öckerman en Ryde (1968) zagen bij een groep patiënten, die behandeld werden met een combinatie van PAS, INH en Sm tijdens de eerste 3 maanden van de behandeling een significante stijging van de gemiddelde transaminase waarde. De bepalingen werden om de 14 dagen verricht; bij een controle-groep, die behandeld werd met een combinatie van PAS, INH en 4-4'-diisoamyloxythiocarbanilide (Isoxyl^R) bleek een dergelijke stijging niet op te treden.

In de literatuur wordt ook een enkel geval van hemolytische icterus tengevolge van PAS vermeld (Burkens, 1951; Claps, 1957; Rowland 1958). In deze gevallen is de hemolyse waarschijnlijk het gevolg geweest van afbraakproducten, die bij ondeugdelijke bereiding of lang bewaren van PAS-preparaten waren opgetreden.

Het blijkt niet eenvoudig de gevallen van leverbeschadiging tengevolge van PAS te classificeren. Het beeld kan, zoals verschillende auteurs opgeven, zowel van het hepatocellulaire type zijn (Alt en Spengler, 1956; Paine, 1958; Sleeper, Tyor en Smith, 1960) als van het type van de „allergische” intrahepatische cholestase (Veterans Administration Report, 1956; Hensler, 1957).

In de gevallen die ter obductie kwamen bestond er een acute leveratrofie tengevolge van massale necrose (Hanson en Cleve, 1955).

ISONICOTINEZUURHYDRAZIDE (INH)

Een sterk werkend tuberculostaticum, dat sinds zijn ontdekking door Ro-bitzek e.a. (1952) bij de behandeling van tuberculose gebruikt wordt. Er zijn weinig bijwerkingen beschreven. In de literatuur worden enkele gevallen van icterus aan INH toegeschreven. Er zijn aanwijzingen, dat in de meeste van deze gevallen andere, gelijktijdig toegediende, medicamenten voor de verklaring van deze icterus van belang zijn.

O'Sullivan (1966) geeft bij de vermelding van een dergelijk geval een overzicht van 14 gevallen uit de literatuur.

Reinolds (1962) geeft een overzicht van de toegepaste dosis in combinatie met andere medicamenten bij 9 van deze patiënten. Bij 7 van hen bestond tegelijkertijd overgevoeligheid voor PAS; bij 2 voor andere medicamenten.

De resultaten van dit literatuuronderzoek zijn weergegeven in tabel I. Het betreft doorgaans casuïstische mededelingen, de frekwentie is niet na te gaan.

Berté, DiMase en Christianson (1964) vonden bij de bestudering van

1724 patiënten 6 „hepatitis” gevallen, die zij op klinische gronden aan INH toeschreven. Bij 2 van deze gevallen bestond alleen een verhoogde SGOT; bij 2 waren er meerdere leverfunctieproeven gestoord, en bij 2 bestond een duidelijke icterus. Vijf van deze gevallen traden op bij 792 patiënten, die met een hoge dosis INH behandeld werden (10-20 mg/kg) en 1 geval bij 932 patiënten, die met een lage dosis INH (300 mg) behandeld werden. Zij spraken in al deze gevallen van hepatitis tengevolge van INH.

Welke rol een gelijktijdig gegeven behandeling met andere medicamenten, o.a. PAS, hierbij speelde, werd niet aangegeven.

Het histologisch beeld was in de gevallen, waarbij dit kon worden nagegaan dat van een hepatocellulaire beschadiging.

Schrijver		Aantal gevallen	Dosis per dag	Overgevoeligheid voor andere medicamenten	Type van leverbeschadiging
Randolph en Joseph	1953	1	2,2 mg/kg	PAS	hepatocellulair
Gellis en Murphy	1955	1	4,3 mg/kg	Sm	hepatocellulair
Brügger	1956	4	10 mg/kg	—	
Merrit en Fetter	1959	1	300 mg	PAS	hepatocellulair
Haber en Osborne	1959	2	300 mg	PAS	hepatocellulair
Gellis en Texler	1960	1	900 mg	PAS	hepatocellulair
Davies en Glowinski	1961	1	150 mg	PAS	hepatocellulair
Outwood Veterans hosp.	1961	1	?	—	
Cohen, Kalser en Thomson	1961	1	300 mg	—	hepatocellulair
Reinolds	1962	1	300 mg	PAS	hepatocellulair
Vulliemoz	1964	1	600 mg	PAS?	niet te onderscheiden van virushepatitis
O'Sullivan	1966	1	4 mg/kg	PAS	—

TABEL I. Overzicht van publicaties betreffende leverbeschadiging ten gevolge van INH, met opgave van toepaste dosis, eventueel gelijktijdig bestaande overgevoeligheid voor andere medicamenten en, indien vastgesteld, het type van de leverbeschadiging.

PYRAZINAMIDE (PZA)

Een matig sterk werkend tuberculostaticum, dat sinds 1949 bij de behandeling van patiënten wordt toegepast. Behalve gewrichtsklachten en gastrointestinale verschijnselen (pyrosis) wordt in een niet onbelangrijk aantal gevallen icterus beschreven.

Een overzicht van een aantal onderzoeken van verschillende centra wordt in tabel II gegeven. Hierbij is onderscheid gemaakt naar de dagdosis waarmee de patiënten behandeld worden. De grens tussen „hoge” en „lage” dosering werd gekozen bij 2 gram per dag of 35 mg/kg.

In de meeste gevallen verdwijnt de icterus na het staken van het medicament snel, in enkele gevallen is het beeld snel progressief met letaal verloop.

Schrijver		Dosis per dag	Aantal beh. patiënten	Aantal icte- rus-gevallen	Schrijver		Dosis per dag	Aantal beh. patiënten	Aantal icte- rus-gevallen
Yeager	1952	3 g	43	2	Musschenheim	1955	20-30 mg/kg	61	2
Campagna	1954	3 g	21	3	Ritchie	1958	35 mg/kg	35	0
McDermott	1954	50 mg/kg	66	4	Allison	1959	1,5 g	113	1
Schwarz	1954	2 ¹ / ₂ -3 g	181	2	U.S. Publ. Health	1959	25 mg/kg	261	2
Potter	1955	3 g	60	8	Inv.				
Phillips	1956	3 g	38	2	van Dijk, Kraan	1960	2 g	129	0
McLean	1956	3 g	24	1	Haapanen	1960	1 ¹ / ₂ g	65	0
Donnerberg	1957	3 g	14	0	Velu	1961	< 40 mg/kg	15	0
Birkeland	1958	2-3 g	49	2	Nedwicki	1962	1 ¹ / ₂ g	134	0
Toguri	1958	3 g	20	0	„	1962	1 ¹ / ₂ g	126	0
Pecora	1958	3 g	54	2	Duchet Suchaux	1963	1 ¹ / ₂ -2 g	28	3
Zorini	1958	2 ¹ / ₂ g	30	2					
MacLeod	1959	40 mg/kg	11	0					
U.S. Publ. Health	1959	40 mg/kg	261	4					
Inv.									
Matthews	1960	3 g	261	6					
Velu	1961	> 40 mg/kg	42	0					
Brit. Tub. Ass.	1961	2-3 g	36	2					
Nedwicki	1962	3 g	134	4					

TABEL II. Literatuuroverzicht van de frekwentie waarin icterusgevallen tijdens behandeling met PZA worden opgegeven; in de linker kolom bij „hoge” dosering (meer dan 2 gram of 35 mg/kg per dag), in de rechter kolom bij „lage” dosering (minder dan 2 gram of 35 mg/kg per dag).

In de Engels-Amerikaanse literatuur worden 13 letale gevallen vermeld; in tabel III worden deze weergegeven, vergezeld van enkele klinische bijzonderheden, die voor de interpretatie van belang zijn.

Ter voorkoming van leverbeschadiging zijn speciaal bij dit medicament vele uitvoerige leverfunctieonderzoekingen verricht, o.a. van het bilirubinegehalte in het serum, urobiline in de urine, BSP retentie, alkalische fosfatase en talrijke modificaties van de uitvloktingsreacties. Door de sterke variatie in het aantal en de keus van de verrichte laboratoriumbepalingen en in de grens, waarbij de uitslag van de bepalingen voor abnormaal gehouden wordt, is de frekwentie van de opgegeven leverfunctiestoornissen zeer wisselend en nauwelijks onderling vergelijkbaar. Een indruk van de opgegeven frekwenties geeft het overzicht in tabel IV. Het lukte op deze wijze niet om het optreden van icterus te voorkomen.

Schrijver	Aantal dodelijke hepatitis- gevallen	Klinische bijzonderheden
McDermott 1954	1	geen
McDermott 1955	5 ¹⁾	onbekend
Potter en Chang 1955	1	onbekend
Ritchie 1958	1	diabetes, plotseling coma. obductie: „suggestive for liver atrophy”.
Spengos en Cuizon 1958	1	geen
Pecora 1958	1	alcoholicus
MacLeod 1959	1	2 maanden na operatie
Nedwicki 1962	1	onbekend
Petty en Mitchell 1962	1	alcoholicus postoperatief

¹⁾ Vermelding in de discussie van een conferentie.

TABEL III. Overzicht van de in de Engels-Amerikaanse literatuur gepubliceerde dodelijk verlopen hepatitisgevallen tengevolge van behandeling met PZA, met vermelding van eventuele klinische bijzonderheden.

Schrijver	Aantal patiënten	Aantal patiënten „leverfunctie- stoornissen”
McDermott 1954	66	6
Schwartz, Moyer 1954	181	1
McLean en Benson 1956	24	8
Phillips en Horton 1956	38	3
Schwartz 1957	56	7
Ritchie 1958	35	2
Pecora 1958	54	3
U.S. Publ. Health Invest. 1959	645	20
Allison 1959	113	7
MacLeod 1959	11	2
van Dijk en Kraan 1960	129	4
Matthews 1960	269	21
Turnbull 1960	34	6
Haapanen 1960	65	19
Brit. Tub. Assoc. 1961	36	9
Nedwicki 1962	402	38

TABEL IV. Overzicht van de frekwentie waarin door verschillende auteurs leverfunctiestoornissen tijdens behandeling met PZA worden opgegeven.

Eerst met behulp van de transaminasebepaling slaagden Morrissey en Rubin (1959) erin het optreden van icterus te voorkomen, door bij een beginnende transaminasestijging de behandeling tijdig af te breken.

Een overzicht van de resultaten van verschillende onderzoekers die een behandeling met PZA onder controle van een transaminasebepaling verichtten geeft tabel V.

Het klinisch beeld van de optredende leverbeschadiging is steeds dat van het hepatocellulaire type.

Het pathologisch anatomisch beeld verschilt niet van het beeld, dat bij virushepatitis gevonden wordt.

Schrijver	Transaminase reactie en grenswaarde	Aantal pat.	Aantal pat. met transaminase verhogingen
Morrissey en Rubin (1959) PZA + INH	SGOT > 30 SGPT > 27	95	17
Petty en Mitchel (1962) PZA + ETH	SGOT	70	12
Somner en Brace (1962) PZA + ETH	SGOT > 80	22	6
Tani en Poppius (1963) PZA + ETH	SGOT > 40	33	7
Fouquet (1965) PZA + andere	SGPT	109	17

TABEL V. Overzicht van de frekwentie waarin transaminase stijgingen tijdens de behandeling met PZA door verschillende auteurs wordt opgegeven.

ETHIONAMIDE (ETH)

Een matig sterk werkend tuberculostaticum; sinds 1958 in gebruik bij de behandeling van patiënten.

Het middel wordt vaak slecht verdragen tengevolge van gastrointestinale verschijnselen. Het wordt hierom wel geheel of gedeeltelijk rectaal toegediend. De resorptie in het rectum is echter wisselend, zodat in deze gevallen met onvoldoende bloedspiegels rekening gehouden moet worden.

Uit de eerste onderzoeken in Frankrijk zijn geen icterusgevallen gemeld. Later werd uit andere landen wel icterus beschreven (Phillips en Trevathan, 1962; Moulding en Goldstein, 1962; Douma, 1964).

Mensen van het negroïde ras schijnen minder gevoelig te zijn voor een leverbeschadiging door ETH (Petty en Mitchell, 1962). Bij Japanners worden echter juist zeer frekwent icterusgevallen gemeld (Nagasawa, 1964).

Een tweede merkwaardigheid vormt het grote percentage lijders aan diabetes mellitus, dat sommige onderzoekers vinden bij de patiënten met leverbeschadiging tengevolge van ETH (Phillips en Tashman, 1963).

Tacquet (1965) nam waar, dat tijdens een voortgezette behandeling met ETH een daling optrad van een aanvankelijk verhoogde transaminase activiteit.

Een overzicht van de in de literatuur gevonden vermeldingen van leverbeschadiging en icterus tengevolge van ETH geeft tabel VI.

Schrijver	Aantal patiënten	Aantal patiënten met leverfunctie- stoornissen	Aantal icterus- gevallen
Chambatte en Pernod 1959	56		1
Rist 1960			1
Edge en Weber 1960	11		1
Clarke en O'Hea 1961	12		1
Hofmann 1961	109		0
Schütz 1961	113		0
Phillips en Trevathan 1962	49	2	—
Weinstein en Hallett 1962	11	1	—
Oestreicher 1962	22	2	1
Gerbeaux en Baculard 1963	80 ²⁾		4
De Voogd 1963	59	SGOT (30) 9 SGOT (50) 2	—
Organick 1963	23	5	
Göggel 1963	126		4
Lees 1963	93		4
Lees 1963	31		1
Lees 1964	32	2	3
Cottin 1964	239		3
Douma 1964	160		2
Nagasawa 1964	50	18	(10 ^{0/0})
El Khoury ¹⁾ 1964	40		2
Eule ¹⁾ 1964	181		4
Tacquet 1965	89	5	2
Pernod 1965	222		6

¹⁾ Ontleend aan Kuntz e.a. (1967)

²⁾ Kinderen

TABEL VI. Overzicht van de frekwentie waarin door verschillende auteurs leverfunctiestoornissen en icterus bij de behandeling met ETH worden opgegeven.

Pathologisch anatomisch en klinisch betreft het een leverbeschadiging van het hepatocellulaire type, niet duidelijk te onderscheiden van virushepatitis. (Phillips, 1963; Conn, 1964).

MEDICAMENTEUZE LEVERBESCHADIGINGEN

Beschadiging van de lever tengevolge van medicamenten blijkt klinisch en histologisch op verschillende wijze tot uiting te kunnen komen.

Men kan hierbij twee hoofdvormen onderscheiden; één vorm kenmerkt zich hoofdzakelijk door beschadiging van parenchymcellen (hepatocellulaire vorm), de andere speelt zich voornamelijk af aan het galafvoerend systeem, met als gevolg een intrahepatische cholestase (cholestatische vorm).

HEPATOCELLULAIRE VORM

Men kan onderscheid maken tussen beschadigingen tengevolge van echte leververgiften, en medicamenteuze beschadigingen.

Van de echte leververgiften, zoals tetrachloorkoolstof en fosfor is bekend dat zij direct op de protoplasma-enzymen aangrijpen, hun effect is direct afhankelijk van de toegediende dosis en blijkt ook bij alle mogelijke diersoorten op te kunnen treden.

Het microscopisch beeld is voor verschillende toxische stoffen kenmerkend: levercelnecrose, zonder veel ontsteking, vooral centrizonaal; soms fettige degeneratie (toxische hepatitis).

Hiervan te onderscheiden zijn andere stoffen, in het algemeen medicamenten, waarbij een hepatocellulaire beschadiging gewoonlijk slechts bij een klein deel van de behandelde patiënten optreedt (bv. iproniazide, pyrazinamide).

Het optreden is niet naar tijdsduur of toegediende dosis te voorspellen, ook het aangrijpingspunt op de lever is niet precies bekend. Het lukt in het algemeen niet deze leverbeschadiging bij proefdieren op te wekken. Voor de verklaring wordt wel gesproken van een idiosyncrasie of een op een antigeen-antilichaam reactie berustende overgevoeligheid voor het medicament (allergie).

Bij het tegronde gaan van parenchymcellen treedt in veel gevallen een op een ontstekingsreactie gelijkend leucocyteninfiltraat op in de periportale ruimten; het beeld kan gelijkenis vertonen met virushepatitis (medicamenteuze hepatitis, „hepatitislike-type” van Schaffner).

Bij massale levercelnecrose kan het beeld van een acute gele leveratrofie ontstaan.

Intrahepatische cholestase tengevolge van medicamenten blijkt ook op verschillende wijze veroorzaakt te kunnen worden. Onderscheiden kunnen worden een „steroid-type” en een „chloorpromazine-type”.

Steroid type. Tengevolge van een groep stoffen, in het algemeen C₁₇ α -alkyl-gesubstitueerde testosteronderivaten treedt een galuitscheidingsstoornis op, waarvoor de oorzaak wordt gevonden in een stasis in de kleinste galwegen (galcanaliculi), hierbij treedt geen ontstekingsreactie op; elektronen microscopisch vindt men verwijde canaliculi met afname van de villi (Schaffner, 1959). Deze vorm kan bij verschillende diersoorten worden opgewekt en kan bij alle behandelde individuen, afhankelijk van dosis en toedieningsduur optreden. In deze opzichten tonen deze stoffen kenmerken van hepatotoxinen. Sherlock noemt dit het nonsensitivity type van de intrahepatische cholestase.

Chloorpromazine type. Talrijke andere medicamenten kunnen bij een gedeelte van de behandelde patienten een intrahepatische cholestase opwekken; hierbij worden galtrombi in de intrahepatische galwegen gevonden en vindt men in de periportale ruimten een ontstekingsinfiltraat.

Hiernaast blijft in een, althans voor sommige medicamenten, groot deel van de gevallen het leverparenchym niet onaangetast, zodat ook op beperkte schaal, levercelbeschadiging optreedt.

Voor de verklaring wordt, zoals ook bij de hepatocellulaire vorm, gedacht aan idiosyncrasie of allergie.

Als voorbeeld van een dergelijke intrahepatische cholestase worden de kenmerken van de chloorpromazine-hepatitis besproken, welk beeld door het frekwente optreden uitvoerig is bestudeerd.

Het beeld wordt gekenmerkt door:

1. incidenteel optreden.
2. na een sensibilisatie periode van doorgaans 3—4 weken, echter ook wel korter of langer (24 uur—enkele maanden).
3. vaak gepaard met koorts, eosinofilie of exantheem.
4. optreden onafhankelijk van de dosis.
5. niet reproduceerbaar bij proefdieren.
6. biochemische verschijnselen van galstuwning en in beperkte mate van parenchymbeschadiging.
7. pathologisch anatomisch: ontstekingsinfiltraat om de galgangen in de driehoekjes van Kiernan met soms eosinofiele leucocyten in het infiltraat.

Deze indeling is gebaseerd op de schema's van Schaffner (1960) en Sherlock (1964; in Meyler en Peck, 1962). Schaffner onderscheidt bij het hepatocellulaire type nog een groep met minder specifieke afwijkingen, veroorzaakt

door verschillende medicamenten; deze schema's die een indeling geven van „iatrogenic jaundice” omvatten ook een indeling van de icterusvormen, die veroorzaakt worden door ongeconjugeerde bilirubine en waarbij hemolyse een van de belangrijkste factoren is.

Verschillende publicaties o.a. Kemp (1957), Waitzkin (1957) geven aan dat er naast enkele procenten icterus, in een tientallen procenten hogere frequentie anicterisch verlopende hepatitisden kunnen optreden. Zoals ook uit ons onderzoek zal blijken is dit ook bij het gebruik van verschillende tuberculostatica het geval.

Het heeft praktisch klinisch betekenis om bij het klassificeren van medicamenteuze leverbeschadiging een indeling te maken naar het optreden of ontbreken van icterus.

	icterus	niet icterische leverbeschadiging
hepatocellulair	1 toxisch : toxische hepatitis 2 allergisch: medicamenteuze hepatitis 3 niet specifieke beschadiging	1 toxische hepatitis 2 medicamenteuze hepatitis 3 niet specifieke beschadiging
cholestatisch	1 steroid type 2 allergisch: chloorpromazine type	1 steroid type 2 chloorpromazine type
andere mechanismen	door vnl. ongeconjugeerde bilirubine <div style="display: inline-block; vertical-align: middle;"> tgv. 1. hemolyse, en stoornissen in 2. opname, 3. conjugatie, 4. uitscheiding. </div> <div style="display: inline-block; vertical-align: middle; font-size: 3em; margin: 0 10px;">}</div> van bilirubine	

Het is van groot belang om de anicterisch verlopende hepatocellulaire beschadiging tijdig te herkennen, ter voorkoming van manifeste „icterische hepatitis” of zelfs misschien gele leveratrofie.

Evenzo verdient de anicterisch verlopende intrahepatische cholestase vroegtijdige herkenning omdat hier de mogelijkheid bestaat dat zich hieruit een biliaire cirrhose ontwikkelt (Schaffner, 1960).

Bij het biochemisch onderzoek zijn de celenzymbepalingen (SGOT, SGPT, LDH en talrijke andere enzymen) van het grootste belang voor het opsporen van levercelbeschadiging.

Bij een langer bestaande levercelbeschadiging treden stoornissen op in de eiwitsynthese met als gevolg veranderingen in het eiwitspectrum, gestoorde thymoltroebeelingstest en andere uitvlokingsreacties.

Intrahepatische cholestase wordt vooral gekenmerkt door stijging van de serumspiegels van alkalische fosfatase (AF), 5-nucleotidase en bilirubine.

Verhoogde retentie van broomsulfaleïne treedt bij beide mechanismen op.

Bij veel medicamenten treedt naast intrahepatische cholestase een hepatocellulaire beschadiging op en vindt men naast verhoging van AF ook verhoging van transaminasen en veranderingen in de samenstelling van de plasmaeiwitten.

Bij de diagnostiek van een gevonden leverfunctie stoornis tijdens de medicamenteuze behandeling van tuberculosepatienten moet, behalve met medicamenteuze beschadiging, met de volgende factoren rekening gehouden worden.

- a) de invloed van de tuberculose op de lever.
- b) de invloed van te voren reeds bestaande leverafwijkingen tengevolge van verschillende vormen van cirrhose (biliair, cardiaal, posthepatitisch en vooral alcoholcirrhose) en in grote delen van de wereld tgv. insufficiënte voeding.
- c) de mogelijkheid van een virushepatitis.

In de meerderheid der gevallen worden voornamelijk serumenzymbepalingen als geregelde controle gebruikt. Behalve ziekten van de lever kunnen talrijke andere aandoeningen die in het algemeen met weefselaafbraak gepaard gaan, voor een verhoogde enzymactiviteit in het serum verantwoordelijk zijn (zie blz. 14). Geregeld klinisch onderzoek zal deze gevallen aan het licht kunnen brengen.

In hoofdstuk XI wordt op deze factoren nader ingegaan.

BETEKENIS, UITVOERING EN NORMAALWAARDEN VAN HET SERUM TRANSAMINASEONDERZOEK

BETEKENIS VAN HET SERUM TRANSAMINASEONDERZOEK

Door Karmen, Wroblewski en LaDue (1955) is de bepaling van transaminasen in het serum in de kliniek ingevoerd.

Deze enzymen zijn in staat om in een mengsel van een α -aminozuur en een α -ketozuur het uitwisselen van een aminogroep en een ketogroep katalytisch te versnellen.

Naar het substraat waarop deze enzymen een omzetting kunnen bewerken, worden verschillende transaminasen onderscheiden.

De grootste klinische toepassing hebben de bepaling van serum-glutaminezuur-oxaalazijnzuur-transaminase (SGOT) en serum-glutaminezuur-pyrodruivenzuur-transaminase (SGPT) gevonden. Het gehalte aan deze enzymen in de weefsels (ook in de erythrocyten) is hoog; in het serum komen relatief geringe hoeveelheden voor.

Bij beschadiging of necrose van cellen ergens in het lichaam is het serum transaminasegehalte tijdelijk verhoogd. Het is dus mogelijk om aan het vinden van een verhoogd serumtransaminasegehalte de conclusie te verbinden dat ergens in het organisme cellen beschadigd worden of te gronde gaan.

De hoogte van de serumtransaminase activiteit kan in de acute fase, tijdens het te gronde gaan van cellen, een maat zijn voor de uitgebreidheid van het pathologische proces. Na de acute fase treedt een daling op van de transaminase-activiteit, zodat deze dan geen weerspiegeling meer is van de omvang van de weefselbeschadiging.

SGOT en SGPT zijn substraatspecifiek; zij komen uit verschillende weefsels in verschillende hoeveelheden vrij (Wroblewski en LaDue, 1956). Bij een beschadiging van de hartspier treedt vooral een stijging van SGOT op; bij leverbeschadiging treedt in hoofdzaak een stijging op van de SGPT, althans in de acute fase; de SGOT stijgt ook wel maar blijft vaak lager dan de SGPT (Zondag, 1963).

Bij meer chronische afwijkingen wordt het verschil in hoogte tussen SGPT en SGOT minder duidelijk, of wordt de SGOT zelfs hoger (Schalm, 1962).

Ook bij te gronde gaan van cellen uit andere organen treedt transaminaseverhoging op, o.a. van de SGPT bij longinfarct (Klaus, 1961; Zondag, 1963), en van de SGOT bij beschadiging van skeletspieren (Forster, 1962; Remmers en Kaljot, 1963).

Voor de serumtransaminasebepaling is het van groot belang, dat hemolyse bij het afnemen en verwerken van het bloedmonster wordt voorkomen. Door het hoge transaminasegehalte van de rode bloedcellen geeft een geringe hemolyse reeds een belangrijk hogere activiteit in het serum (Karmen, 1955).

METHODE VAN BEPALING

De door Karmen uitgewerkte transaminasebepaling berust op een ultraviolet spectrofotometrische bepaling van de afname van een hoeveelheid gereduceerd nicotinamide-adenine dinucleotide fosfaat (NADH₂), in de oudere nomenclatuur bekend als DPNH, die verbruikt wordt bij een aan de transaminering gekoppelde reductie van het gevormde ketozuur.

De activiteit van deze enzymen wordt uitgedrukt in Wroblewski eenheden, gedefinieerd als: die hoeveelheid omgezet substraat, die in 1 minuut onder bepaalde proefomstandigheden (temp. 20° C, 3 ml reactievloeistof) een extinctievermindering van 0,001 geeft per ml serum (Wroblewski en LaDue, 1956).

Deze kostbare en tijdrovende methode van bepaling werd spoedig gevolgd door een eenvoudiger met een colorimeter uit te voeren kleurmethode.

Reitman en Frankel (1957) gaven aan dat de meting van de absorptie bij 500 nm van de alkalisch gemaakte hydrazonen van het gevormde ketozuur een bruikbare maat is voor de activiteit van de betreffende transaminase.

De gevonden extinctie wordt hierbij met behulp van een ijklijn tot Wroblewski eenheden herleid.

Een dergelijke methode werd voor het verrichten van de reeksen bepalingen in deze studie gebruikt.

Principe: Het door de SGOT gevormde oxaalazijnzuur en het door de SGPT gevormde pyrodruivenzuur worden met 2.4. dinitrofenylhydrazine en NaOH omgezet in gekleurde hydrazonen. Het onverbruikte ketoglutaarzuur uit het substraat wordt op dezelfde wijze in een gekleurd hydrazon omgezet.

De alkalische oplossingen van de hydrazonen van deze α -ketozen hebben extinctiecurven, welke boven 500 nm een betrekkelijk vlak en aan elkaar evenwijdig verloop vertonen. Een stijging van de concentratie van oxaalazijnzuur resp. pyrodruivenzuur, onder gelijktijdig dalen van de aequivalente hoeveelheid ketoglutaarzuur, komt tot uiting in een extinctietoename, welke evenredig is aan de gevormde hoeveelheid oxaalazijnzuur resp. pyrodruivenzuur. Met behulp van bekende mengsels van zuivere α -ketozen worden ijklijnen opgesteld, waarop de bij het serumonderzoek gevonden extinctie kan worden omgerekend in eenheden van transaminase-activiteit.

De voor het uitvoeren van de transaminase-activiteitsbepalingen benodigde reagentia werden betrokken van de firma Noury, die de volgende samenstelling opgeeft:

SGOT substraat:

Fosfaat buffer pH 7,4	0,1 Mol
dl-Asparaginezuur	0,2 Mol
α -ketoglutaarzuur	0,002 Mol

SGPT substraat:

Fosfaat buffer pH 7,4	0,1 Mol
dl-Alanine	0,2 Mol
α -ketoglutaarzuur	0,002 Mol

Kleurreagens:

2.4. dinitrofenylhydrazine	0,001 Mol
HCl	1 N

Werkwijze: 1 ml SGOT- (resp. SGPT-) substraat wordt in een reageerbuis 10 minuten in een waterbad van 37°C geplaatst. Hierna wordt 0,2 ml van het te onderzoeken serum toegevoegd, de buis wordt afgesloten, de inhoud wordt gemengd en het mengsel wordt gedurende precies 60 minuten bij 37°C geïncubeerd voor de bepaling van de SGOT (30 minuten voor de bepaling van de SGPT).

Vervolgens wordt 1,0 ml kleurreagens toegevoegd, onder snel afkoelen van de inhoud van de reageerbuis. Hierin blijft de vloeistof bij kamertemperatuur minstens 20 minuten en hoogstens 60 minuten staan.

Vervolgens wordt 10,0 ml 0,40 N NaOH toegevoegd en gemengd, waarna de buis minstens 15 minuten en hoogstens 60 minuten blijft staan.

De extinctie wordt tegen aqua dest. als blanco afgelezen in een coloriemeter bij 510 nm onder dezelfde omstandigheden als bij het opstellen van de ijklijn.

Met behulp van de ijklijn wordt de extinctie omgerekend tot eenheden SGOT (resp. SGPT).

De voor de opstelling van de ijklijnen gebruikte mengsels van α -ketozen hebben de volgende samenstelling:

		fosfaatbuffer	ketoglutaarzuur	Na-pyruvaat
SGOT 0 E (resp. SGPT 0 E):		0,1 Mol	2,0 mMol	0,0 mMol
SGOT 19 E (resp. SGPT 25 E):		0,1 Mol	1,8 mMol	0,2 mMol
SGOT 51 E (resp. SGPT 59 E):		0,1 Mol	1,6 mMol	0,4 mMol
SGOT 88 E (resp. SGPT 97 E):		0,1 Mol	1,4 mMol	0,6 mMol
SGOT 137 E (resp. SGPT 150 E):		0,1 Mol	1,2 mMol	0,8 mMol
SGOT 200 E (resp. SGPT 240 E):		0,1 Mol	1,0 mMol	1,0 mMol

Volgens de richtlijnen van de International Union of Biochemics werd een internationale eenheid voor transaminase activiteit gedefinieerd als die hoeveelheid enzym die 1 M substraat per liter bij 25°C in 1 minuut omzet (I.U.) 1 milliEenheid = 0,001 I.U. = 2,074 Wroblewski Eenheden (Feissli 1966).

Wroblewski (1956) rekende een transaminase activiteit tot 40E als bovengrens voor normaal voor de SGOT, tot 35 E voor de SGPT.

Uit latere onderzoeken van grote reeksen controlepersonen werd op

grond van de spreiding van de gevonden waarden een lagere grens voor het normale vastgesteld.

In een uitvoerige studie over de normaalwaarden van verschillende enzymen komen Feissli (1966) en anderen voor SGPT tot een bovengrens voor normaal bij 12 m I.U.; dit komt overeen met ongeveer 25 E in de schaal van Wroblewski.

NORMAAL WAARDEN

Op grond van eigen waarnemingen tijdens deze studie werd met de gebruikte bepalingsmethode voor SGPT eveneens een bovengrens voor normaal bij ongeveer 25 E gevonden.

Deze waarnemingen betreffen drie verschillende reeksen:

1. 20 bepalingen verricht bij gezonde proefpersonen.
2. 101 bepalingen verricht bij donores van de bloedtransfusiedienst.
3. een onderzoek naar de SGPT activiteit in de eerste dagen na opname verricht bij 100 achtereenvolgens opgenomen tuberculosepatiënten.

1. 20 bepalingen bij gezonde proefpersonen.

Het gemiddelde van deze bepalingen was 11,05 E; hierbij bleken van 19 bepalingen de uitkomsten tussen 2 en 16 E te liggen, bij één werd een transaminase activiteit van 52 E gevonden, deze moet toch worden beschouwd als een abnormale waarde.

2. 101 bepalingen verricht bij keuring van donores.

De gevonden waarden tonen in een logaritmische schaal een normale verdeling (zie figuur 1) met een gemiddelde van 8,6 en een begrenzing van 2 x de standaarddeviatie tussen 2,4 en 30,9 E.

3. 91 bepalingen verricht bij opgenomen tuberculosepatiënten.

Van 100 patiënten die achtereenvolgens opgenomen werden, werd bij 91 in de eerste dagen van de opname een SGPT-bepaling verricht. Het gemiddelde van de gevonden waarden was 19,7 E.

21 van deze patiënten hadden thuis voor de opname tuberculostatica, doorgaans PAS + INH, gebruikt. Het gemiddelde van de gevonden waarden was bij deze groep 38,5 E.

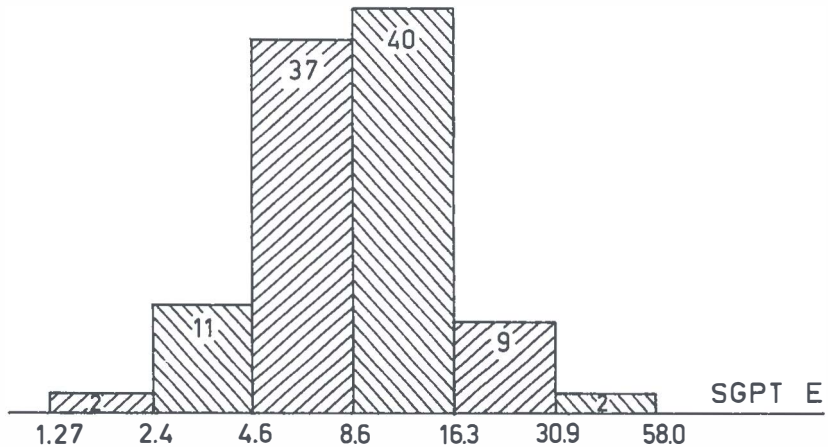
De SGPT-activiteit bij de overige 70 patiënten, die tevoren geen tuberculostatica kregen was bij opname gemiddeld 14,1 E. 4 patiënten uit deze groep hadden een SGPT boven 25 E, 2 patiënten een SGPT boven 30 E.

Discussie: Het onderzoek naar de normaalwaarde voor de SGPT bepaling leidde bij verschillende onderzoekers tot uitkomsten tussen 25 en 45 E Wroblewski. Op grond van ons eigen onderzoek bij donores zou een bovengrens voor normaal bij 30 E gelegd kunnen worden, wanneer als grenzen voor normaal 2 x de standaarddeviatie genomen worden. Twee van de 101 donores hadden een SGPT groter dan 30 E, drie van de donores hadden een SGPT groter dan 25 E.

Het transaminase-onderzoek bij 91 patiënten op het moment van opname in het sanatorium toont een belangrijk verschil in transaminase-activiteit tussen de groep patiënten die tevoren met tuberculostatica was behandeld (gemiddeld 38.5 E) en de groep die tevoren niet behandeld was (gemiddeld 14.1 E).

In deze laatste groep van 70 patiënten hadden er 4 een licht verhoogde transaminase activiteit (groter dan 25 E); men moet er rekening mee houden dat de bestaande tuberculose bij deze 4 patiënten tot deze transaminase-verhoging heeft geleid (blz. 90).

Op grond van de gegevens uit de literatuur en ons eigen onderzoek werden bij de interpretatie van de verdere gegevens SGPT-waarden tot 25 E voor normaal gehouden; een grensgebied van 26 tot 50 E werd als licht gestoord beschouwd; SGPT-waarden boven 50 E werden voor pathologisch gehouden.



Figuur 1. Verdeling op logaritmische schaal van SGPT-waarden bij 101 normalen, bij een keuring van donores voor de bloedtransfusiedienst.

INDELING VAN HET EIGEN ONDERZOEK

Ter bestudering van het optreden van leverbeschadigende bijwerkingen van tuberculostatica in het verloop van de behandeling met deze medicamenten, werden de volgende onderzoeken verricht.

- I. Een retrospectief onderzoek naar het optreden van leverbeschadiging bij 457 patiënten, bij welke tijdens het beloop van de behandeling leverfunctiebepalingen werden verrichten.
- II. Een tweetal prospectieve onderzoeken.
 1. Bij een groep van 30 patiënten waarbij het verloop van de SGPT, vanaf het begin van de behandeling met een combinatie van PAS, INH en Sm, werd vervolgd.
 2. Bij een groep van 24 patiënten waarbij in de eerste drie maanden van behandeling met een combinatie van PAS, INH en streptomycine (Sm) wekelijks een onderzoek werd verricht van leverfuncties en een aantal bepalingen die betrekking hebben op mogelijke uitingen van allergie.
- III. Pathologisch-anatomisch onderzoek van een aantal wegens opgetreden leverfunctiestoornissen verrichte leverbiopsieën, in relatie tot de toegepaste therapie en het klinisch beeld.

Een nadere beschrijving van de wijze, waarop de onder I en II genoemde onderzoeken werden verricht, wordt in de volgende paragrafen gegeven.

I. RETROSPECTIEF ONDERZOEK

Dit betreft een onderzoek in de ziektegeschiedenissen van patiënten bij welke tijdens de behandeling met tuberculostatica SGPT-bepalingen werden verricht. Hiervoor werden de gegevens bewerkt van een groep patiënten, die voor 1 juli 1965 uit het sanatorium vertrokken. De gegevens van alle patiënten, die sinds de aanvang (mei 1963) van de SGPT-controle in het sanatorium op deze wijze werden onderzocht, werden bewerkt.

Deze SGPT-controle bestond uit een maandelijks onderzoek van de SGPT bij alle patiënten, die met PZA of ETH behandeld werden.

Het totaal aantal ziektegeschiedenissen beschikbaar voor dit onderzoek bedroeg 457.

De combinaties van tuberculostatica, waarmee de patiënten behandeld werden, verschilden sterk wat betreft de onderlinge samenstelling en de tijdsduur gedurende welke de verschillende medicamenten werden toegepast.

Op grond van literatuurgegevens en de resultaten van het eigen onderzoek, werd voor de beoordeling van de beschikbare gegevens, in het bijzonder gelet op PZA, ETH en PAS en hun onderlinge verhoudingen in de toegepaste combinaties. De beschikbare gegevens werden zodanig ingedeeld, dat voldoende grote groepen gevormd konden worden:

PZA-groep

ETH-groep

PAS-groep

De PZA-groep omvat 299 patiënten, die naast andere tuberculostatica gedurende een kortere of langere periode behandeld werden met PZA.

De ETH-groep omvat 235 patiënten, die naast andere tuberculostatica gedurende kortere of langere tijd behandeld werden met ETH.

De PAS-groep omvat 306 statussen, waaruit gegevens verkregen konden worden over de leverfunctieproeven tijdens de behandeling met een PAS bevattende combinatie van tuberculostatica.

Wanneer van een patiënt leverfunctiebepalingen bekend zijn tijdens behandeling met meer dan één van deze tuberculostatica in combinatie of na elkaar toegediend, werden deze in elke groep afzonderlijk beoordeeld.

PZA-groep, ETH-groep

De PZA-groep en de ETH-groep werden voor nadere analyse steeds gesplitst in vier ondergroepen:

PZA + andere tuberculostatica

ETH + andere tuberculostatica

PZA + ETH + andere

ETH + PZA + andere

PZA + PAS + andere

ETH + PAS + andere

PZA + ETH + PAS +

ETH + PZA + PAS +

evt. andere

evt. andere

Deze groepen van onderling, vooral wat betreft behandelingsduur, nog uiteenlopende medicamentcombinaties werden op twee verschillende wijzen verwerkt:

- A. Eerst werden de gegevens zodanig gegroepeerd, dat een indruk omtrent de relatie tussen toedieningsduur en het optreden van leverbeschadiging gevormd kon worden.
- B. Vervolgens werd een overzicht gemaakt van het aantal leverfunctiestoornissen, dat na een vaste behandelingsduur met PZA, resp. ETH in de verschillende combinatiegroepen kon worden vastgesteld. Hiervoor werd een behandelingsduur van drie maanden gekozen.

A. Toedieningsduur

Wat betreft de toedieningsduur van PZA, resp. ETH in de verschillende combinaties werden de beschikbare statussen gerangschikt naar de totale toedieningsduur van PZA voor wat betreft de PZA-groep, resp. ETH voor wat betreft de ETH-groep.

Een overzicht van de toedieningsduur van PZA in de PZA-groep, resp. ETH in de ETH-groep geeft de volgende tabel:

	maanden															
	<1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Aantal patiënten met PZA (totaal 299)	12	24	29	50	63	50	25	16	11	8	3	4	2	2		
Aantal patiënten met ETH (totaal 235)	22	22	21	23	32	37	19	11	12	7	8	8	5	3	3	2

In de verschillende combinaties (ondergroepen) van de PZA-, resp. ETH-groep wordt met behandelingsduur dus alleen aangegeven hoelang de behandeling met PZA, resp. ETH duurde. Ze geven verder alleen aan welke medicamenteuze invloed er naast PZA, resp. ETH op de lever inwerkte.

De SGPT-waarden werden in vier klassen ondergebracht:

klasse 1	<26 E
klasse 2	van 26— 50 E
klasse 3	van 51—100 E
klasse 4	>100 E

Ter beantwoording van de vraag hoe vaak aan het eind van de behandeling een normale of verhoogde SGPT vastgesteld kon worden, werd een tabel gemaakt waaruit de verdeling van de aantallen patiënten onderverdeeld in groepen van gelijke behandelingsduur, over de SGPT-klassen blijkt.

Ter beantwoording van de vraag tot welke hoogte de SGPT tijdens de behandeling maximaal steeg, werd op dezelfde wijze een tabel gemaakt, waaruit de verdeling van de hoogst bereikte SGPT-klasse valt af te lezen.

Hoeveel patiënten aan het eind van de behandeling met PZA, resp. ETH een SGPT-klasse lager ingedeeld moesten worden dan de hoogste tijdens de behandeling, werd per ondergroep weergegeven.

Behalve de op een bepaald moment toegediende tuberculostatika kunnen andere factoren van invloed zijn op de SGPT.

Bij het waarden van de SGPT en de toegediende tuberculostatica werd tot zover nog geen rekening gehouden met andere oorzaken voor leverfunctiestoornissen of SGPT-verhoging; b.v. algemene ziekten met ernstige hypoxie, koorts, operaties, decompensatio cordis met leverstuwung en andere leverziekten, gelijktijdige toediening van andere medicamenten, voorafgaande toediening van andere tuberculostatica.

Deze factoren werden voor alle patiënten met een SGPT groter dan 50 E (klasse 3 en 4) nagegaan.

B. *Toestand na 3 maanden behandeling met PZA, resp. ETH*

Voor het beoordelen van de SGPT na 3 maanden behandeling waren 226 statussen in de PZA-groep en 146 statussen in de ETH-groep beschikbaar.

Een aantal hiervan is minder bruikbaar door:

1. SGPT-verhoging waarschijnlijk tengevolge van voorafgaande behandelingen (zie blz. 18).
2. Ontbreken van SGPT-gegevens vóór aanvang van de behandeling.
Het aantal statussen, waaruit gegevens over de SGPT na 3 maanden behandeling met vooraf een normale SGPT beschikbaar zijn, bedraagt voor de PZA-groep 173, voor de ETH-groep 124.

De minder bruikbare gegevens waren:

- 1a. 5 gevallen van de PZA-groep en 4 gevallen van de ETH-groep met te voren verhoogd SGPT, die na 3 maanden een SGPT van een hogere klasse vertoonden.
- 1b. 37 gevallen van de PZA-groep en 18 gevallen van de ETH-groep met bij de aanvang een verhoogde SGPT, waarbij er na 3 maanden behandeling een SGPT-verhoging gevonden werd van dezelfde of lagere klasse dan aan het begin van de behandeling.
2. 16 gevallen van de PZA-groep en 4 gevallen van de ETH-groep, waarbij er na 3 maanden een verhoogde SGPT gevonden werd, zonder dat een SGPT-bepaling vóór de aanvang van de behandeling bekend was.

De verdeling van het aantal patiënten over de SGPT-klassen werd na 3 maanden behandeling (met en zonder beschouwing van de minder bruikbare gegevens) nagegaan.

PAS-groep

De PAS-groep (van het retrospectieve onderzoek) heeft een zeer heterogene samenstelling, zij bestaat uit een verzameling SGPT-bepalingen, die bij 306 patiënten in het onderzochte materiaal bijeengebracht kon worden in relatie tot een PAS bevattende medicijncombinatie.

Deze gevarieerde groep, die op niet systematisch verzamelde gegevens betrekking heeft, werd ten aanzien van twee factoren bekeken.

1. een groep patiënten, waarvan de hoogste SGPT genoteerd werd, gevonden tijdens behandeling met PAS, in een medicamentencombinatie, die geen PZA of ETH bevatte.

Deze groep omvat de gegevens van 204 patiënten.

20 gevallen met een verhoogde SGPT zijn minder bruikbaar, omdat er naast de toegediende tuberculostatica duidelijke andere factoren voor een verhoogde SGPT aangewezen kunnen worden (b.v. na operatie, intercurrente ziekte e.d.).

De gegevens van 7 patiënten, die bij relatief zeer korte behandelingsduur met PAS (2—6 weken) een SGPT-stijging kregen, vergezeld van koorts, eosinofilie en/of exantheem, worden afzonderlijk geanalyseerd. Voor vergelijking blijven $204 - 20 - 7 = 177$ statussen beschikbaar.

2. Een groep patiënten waarvan de SGPT alleen bekend is tijdens behandeling met een medicijncombinatie, die naast PAS, PZA of ETH bevatte.

Van deze waarnemingen, die in het kader van de SGPT-controle op de behandeling van PZA of ETH wel systematisch werden verricht, werd eveneens alleen de hoogste SGPT genoteerd. Deze groep omvat de gegevens van 109 patiënten.

II. PROSPECTIEVE ONDERZOEKINGEN

1. *Onderzoek tijdens behandeling met PAS, INH en Sm*

Bij een groep van 30 patiënten werd het verloop van de SGPT vanaf het begin van de behandeling met een combinatie van PAS, INH en Sm vervolgd.

Tot het onderzoek werden in volgorde van opname die patiënten toegelaten, die voldeden aan de volgende eisen:

- a. tevoren nog niet behandeld met tuberculostatica.
- b. bij opname normale leverfuncties (SGPT, alk. fosf., thymoltroebeling, bilirubine en BSP retentie).

Het onderzoekprogramma bestond uit een systematisch gedeelte:

- 2 x per maand SGPT-bepaling, en een aanvullend gedeelte:

alkalische fosfatase-bepaling bij $SGPT > 40 E$ en bepaling van BSP retentie, bilirubine en thymoltroebeling bij $SGPT > 100 E$.

Na drie maanden namen nog 25 patiënten deel aan het onderzoek.

De behandeling werd gestaakt bij:

- 2 patiënten wegens $SGPT > 100 E$,
- 1 patiënt wegens stuwingspapillen t.g.v. PAS?
- 2 patiënten wegens overgevoelighedsreacties met temperatuursverhoging en exantheem, later gevolgd door SGPT-stijging.

Bij 2 patiënten werd de behandeling enkele weken onderbroken wegens SGPT-stijging $> 100 E$ en na daling van de SGPT hervat.

Na 6 maanden namen nog 15 patiënten deel aan het onderzoek. Het onderzoek was bij 5 patiënten beëindigd omdat de behandeling met PAS gestaakt werd zonder dat een SGPT-verhoging was opgetreden;

1 patiënt overleed aan een intercurrente aandoening (cerebrovasculair accident), zonder dat SGPT-verhoging was opgetreden.

Bij 4 patiënten werd het onderzoek beëindigd op een tijdstip waarop de SGPT verhoogd was.

De transaminase-verhoging was niet de reden van het staken van de betreffende behandeling, maar omdat ze na een operatie een andere therapie kregen, ontslagen konden worden, e.d.

Na 9 maanden namen nog 11 patiënten deel aan het onderzoek.

Afgaande op deze gegevens werden de volgende vragen gesteld:

1. Hoeveel patiënten met verhoogde SGPT, beoordeeld naar hun maximum werden er in elke periode van 3 maanden gevonden?
 2. Bij hoeveel patiënten bleef de SGPT ongestoord?
 3. Was het mogelijk naast de gevonden SGPT-verhoging ook afwijkingen in alkalische fosfatase of BSP retentie aan te wijzen?
2. *Onderzoek gedurende de eerste 3 maanden van een behandeling met de combinatie PAS, INH en Sm.*

Op grond van het optreden van een groot aantal SGPT-verhogingen in de eerste 3 maanden van de behandeling van het eerste onderzoek, werd bij een tweede groep patiënten, die een intensiever en frekwenter onderzoek gekregen hebben, het beloop onder behandeling met de combinatie PAS, INH en Sm nagegaan. Hierbij werd tevens een eenvoudig onderzoek ingesteld naar uitingen van allergie op andere organen of orgaansystemen (nieren, haematopoietisch apparaat).

In het onderzoek werden opgenomen 24 patiënten die voldeden aan de volgende eisen:

- a. tevoren niet met tuberculostatica behandeld.
- b. normale leverfuncties bij de aanvang van de behandeling.
- c. 3 maanden behandeling met PAS, INH en Sm (bij wijziging in de medicatie om andere reden dan een opgetreden SGPT-verhoging werd de patiënt uit het onderzoek verwijderd).

Vóór de aanvang van de behandeling en verder elke week werden de volgende bepalingen verricht: SGOT, SGPT, alkalische fosfatase, bilirubine, thymoltroebelingstest en thrombotest, leucocytenaantal, nuchter eosinophielenaantal en thrombocytenaantal in het bloed en albumen in urine.

Voor de aanvang van de behandeling, na 6 weken en aan het eind van de behandelingsperiode van 3 maanden werden bovendien bepalingen verricht van het eiwitspectrum en van de broomsulfaleineretentie.

De melkzuurdehydrogenase (LDH) werd vóór de aanvang van de behandeling en na 3, 6, 9 en 12 weken bepaald.

SGPT, SGOT, LDH, alkalische fosfatase, bilirubine, thymoltroebelingstest, thrombotest, eiwitspectrum en BSP retentie werden gekozen om een beeld van de leverfuncties te krijgen.

Leucocytenaantal, nuchter eosinofielen, thrombocytenaantal, eiwitspectrum en albumen in urine werden bepaald om andere uitingen van een mogelijke „allergische” geneesmiddelreactie op het spoor te komen.

De verkregen gegevens werden statistisch bewerkt en op een eenvoudige wijze grafisch weergegeven.

In de volgende hoofdstukken zullen achtereenvolgens de resultaten van het onderzoek worden behandeld.

RESULTATEN VAN HET ONDERZOEK (PZA-GROEP)

De verdeling van de aantallen patiënten, in groepen van gelijke behandelingsduur over de SGPT-klassen (zie blz. 21), bereikt aan het eind van de behandeling met PZA, wordt in tabel VII opgegeven. De groep van 299 patiënten is gesplitst in de vier ondergroepen, die aanduiden in welke combinatie PZA aan het eind van de behandelingsduur werd toegediend.

De verdeling van de patiënten naar de hoogste SGPT-klasse, die tijdens de behandeling bereikt werd, geeft tabel VIII; de groep is nu gesplitst in ondergroepen die aanduiden in welke combinatie PZA gegeven werd tijdens het bereiken van de hoogste SGPT.

Tabel IX geeft aan hoeveel patiënten uit tabel VIII aan het eind van de aangegeven behandelingsduur een SGPT-klasse lager terecht gekomen zijn.

In een niet onbelangrijk aantal gevallen (zie tabel IX) is dus de SGPT tijdens een bepaalde phase van de behandelingsperiode hoger geweest dan aan het eind van de behandeling.

Bij de indeling in deze tabellen werd uitsluitend gelet op toedieningsduur en combinatie van PZA met andere tuberculostatica.

Een aantal gevallen van SGPT-verhoging deed zich voor op een tijdstip, waarop er duidelijk andere oorzaken voor aangewezen konden worden. (zie tabel X).

Tabel X geeft aan welke andere oorzaken aangewezen konden worden voor de SGPT-verhoging van klasse 3 + 4, dus groter dan 50 E, van tabel VIII. Tevens wordt door lettercombinaties aangegeven welke van de toegepaste tuberculostatica aansprakelijk gesteld konden worden voor de opgetreden SGPT-stijging.

SGPT	PZA	PZA + ETH	PZA + PAS	PZA + ETH + PAS
> 100	1	—	2	1
51-100	4	4	17	—
26- 50	12	7	6	—

TABEL IX. De cijfers geven de aantallen patiënten weer, die na een SGPT-stijging tijdens voortzetten van de behandeling met de aangegeven medicamenten een daling vertoonden: de aantallen zijn opgegeven naar de hoogte van de maximaal gevonden SGPT (blz. 28).

	PZA				PZA + ETH				PZA + PAS				PZA + ETH + PAS < 26
	< 26	26-50	51-100	> 100	< 26	26-50	51-100	> 100	< 26	26-50	51-100	> 100	
< 1 mnd.		(2)	(1)			(1)	(1)	(2)	(1)	(1)	(1)	(2)	
1 mnd.	5	3		1	2	2	1	2	2	1	4	1	
2 mnd.	4				7	3	1		5	4	2	3	
3 mnd.	13	5	2		5	1	1	2	8	5	6	1	1
4 mnd.	16	3	2		10	1	2		12	9	3	5	
5 mnd.	14	3	1	1	4	6			6	8	4	2	1
6 mnd.	4	5			3	2		1	2	5	3		
7 mnd.	6	2		1	2			1		2	1		1
8 mnd.	2	2			3	2			2				
9 mnd.	1	2			1					3	1		
10 mnd.		1			1					1			
11 mnd.	2	1			1								
12 mnd.	1	1											
13 mnd.		2											
Totaal	68	30 (2)	5 (1)	3	39	17 (1)	5 (1)	6 (2)	37 (1)	38 (1)	24 (1)	12 (2)	3
299		106 (3)				67 (4)				111 (5)			3

De tussen haakjes geplaatste aantallen zijn bij de verdere bewerking buiten beschouwing gelaten (zie blz. 30).

TABEL VII. Het verband tussen geneesmiddelcombinatie, behandelingsduur en de hoogte van de SGPT. De cijfers geven aantallen patiënten weer en betreffen de SGPT-waarde aan het eind van de behandeling met PZA.

	PZA				PZA + ETH				PZA + PAS				PZA+ETH + PAS	
	< 26	26-50	51-100	> 100	< 26	26-50	51-100	> 100	< 26	26-50	51-100	> 100	< 26	> 100
< 1 mnd.		(2)	(1)			(1)	(1)	(2)	(1)	(1)	(1)	(2)		
1 mnd.	5	3		1	2	2	1	2	2	1	4	1		
2 mnd.	4				6	2	2		5	5	2	3		
3 mnd.	12	5	2	1	4	1	2	2	8	2	9	1	1	
4 mnd.	14	5	2		9	2	2		10	7	7	5		
5 mnd.	11	5	1	1	3	7	1		4	7	6	3	1	
6 mnd.	1	7	1		2	2	1	1	2	3	5			
7 mnd.	4	4		1	1			1		1	2		1	1
8 mnd.		4				5				2				
9 mnd.		3			1					1	2	1		
10 mnd.		1			1						1			
11 mnd.		3				1								
12 mnd.			1								1			
13 mnd.		1	1											
Totaal	51	41(2)	8(1)	4	29	22(1)	9(1)	6(2)	31(1)	29(1)	39(1)	14(2)	3	1
299		104(3)				66(4)				113(5)			4	

De tussen haakjes geplaatste aantallen zijn bij de verdere bewerking buiten beschouwing gelaten (zie blz. 30).

TABEL VIII. Het verband tussen geneesmiddelcombinatie, behandelingsduur en hoogte van de SGPT. De cijfers geven aantallen patiënten weer en betreffen de hoogste SGPT tijdens de behandeling met PZA in de aangegeven geneesmiddelcombinatie.

	PZA		PZA + ETH		PZA + PAS		PZA + ETH + PAS
	51-100	> 100	51-100	> 100	51-100	> 100	> 100
< 1 mnd.	(PZA) ¹⁾		2 PAS	1 PAS	1 PAS/PZA	2 PAS	1 PAS
1 mnd.	1 PZA		1 PZA/ETH	2 PZA/ETH	2 PAS/PZA 1 PZA 1 (PZA) ⁴⁾	1 PAS/PZA 1 PZA	
2 mnd.			1 PZA/ETH 1 ETH		1 PAS/PZA	1 PAS/PZA	
3 mnd.	1 PZA	1 PZA 1 (PZA) ²⁾	1 PZA/ETH/PAS 1 PZA/ETH	2 PZA/ETH	6 PAS/PZA 1 PZA	3 PZA 2 PAS/PZA 1 PZA	
4 mnd.	2 (PZA) ³⁾		1 PZA/ETH/PAS 1 ETH		4 PAS/PZA 2 PZA	1 PAS/PZA 4 PZA	
5 mnd.	1 PZA	1 PZA	1 PZA/ETH		1 PZA/ETH 2 PAS/PZA 2 PZA	3 PAS/PZA 1 PZA	
6 mnd.	1 PZA		1 PZA/ETH	1 PZA/ETH	1 PAS/PZA 3 PZA	1 PZA	
7 mnd.		1 PZA		1 PZA/ETH	1 PAS/PZA 1 PZA		
8 mnd.							
9 mnd.					2 PAS/PZA	1 PAS/PZA	
10 mnd.					1 PAS/PZA		
11 mnd.							
12 mnd.	1 PZA				1 PAS/PZA		
13 mnd.	1 PZA						
totaal > 50E	8	5	11	7	34	22	1
tot. aant. pat.	107		70		118		4

¹⁾ postoperatief

²⁾ SGPT reeds verhoogd bij de aanvang, mogelijk ten gevolge van 4-4'-diiso amyloxythiocarbanilide (Isoxyl[®])²

³⁾ SGPT bij aanvang van de behandeling onbekend

⁴⁾ gelijktijdig behandeld met ethinyl-oestradiol (Lynoral[®])

TABEL X. Nadere analyse van de medicamenten en mogelijk andere oorzaken, welke voor de in tabel VIII opgegeven patiënten met SGPT groter dan 50E, van invloed lijken te zijn geweest op de gevonden SGPT-stijging.

Eén bepaald medicament werd als oorzaak opgegeven, wanneer er bij staken van dit medicament een daling van de SGPT gevonden werd, terwijl de toediening van het andere medicament gecontinueerd werd.

Indien het niet mogelijk was op deze wijze één bepaald medicament als oorzaak aan te wijzen, werden twee of meer medicamenten uit de combinatie gegeven.

Van de 12 patiënten, die korter dan 1 maand met PZA behandeld werden, blijken de gegevens onbruikbaar voor de beoordeling van de invloed van het toegediende PZA; alle gevonden SGPT-verhogingen bleken duidelijk door andere oorzaken verklaard te kunnen worden. Bij aanvang van de behandeling bestond reeds een verhoogde SGPT ten gevolge van voorafgaande behandeling met PAS (in 1 geval was geen SGPT vooraf bekend).

In tabel VII lijkt er geen relatieve toeneming van het aantal verhoogde SGPT-waarden bij toenemende behandelingsduur op te treden.

Statistische bewerking van de aantallen verhoogde SGPT-waarden boven 25 E aan het eind van de behandelingsduur berekend tussen groepen patiënten, die vier maanden of korter, resp. langer dan vier maanden met PZA behandeld werden, toonde in de ondergroepen geen significante verschillen.

PZA + andere	geen significant verschil (p 0,25)
PZA + ETH	geen significant verschil (p 0,90)
PZA + PAS	geen significant verschil (p 0,24)

In de PZA + PAS groep werden na een behandelingsduur van vier maanden of korter zelfs meer verhoogde SGPT-waarden gevonden dan bij langere behandelingsduur.

Conclusie: Het aantal verhoogde SGPT-waarden aan het eind van de behandeling met PZA neemt niet toe bij langere behandelingsduur.

In tabel VIII worden de maximaal bereikte SGPT-waarden in de verschillende groepen vergeleken.

Het aantal patiënten dat tijdens de toediening van PZA te eniger tijd reageert met een SGPT-verhoging toont voor bepaalde combinaties, waarin PZA gegeven werd, verschillen.

De gevonden aantallen SGPT-waarden boven 50 E waren:

PZA + andere	12 : 104 = 11½ %	
PZA + ETH	15 : 66 = 23 %	(p 0,08)
PZA + PAS	53 : 113 = 47 %	(p <0,01)

De gevonden aantallen SGPT-waarden boven 25 E waren:

PZA + andere	53 : 104 = 51 %	
PZA + ETH	37 : 66 = 56 %	
PZA + PAS	82 : 113 = 73 %	(p <0,01)

Het aantal verhoogde SGPT-waarden in de PZA + PAS groep was significant hoger dan in de beide andere groepen ($p < 0,01$).

Tussen de PZA + andere en PZA + ETH groep werd geen significant verschil gevonden ($p 0,08$).

Dit gold zowel voor SGPT-waarden groter dan 50 E als voor SGPT-waarden groter dan 25 E.

De beoordeling in tabel X van het aantal verhoogde SGPT-waarden, dat aan PZA in de combinatie met PAS + andere kon worden toegeschreven, toont 21 : 113 patiënten bij welke PZA de oorzaak van de SGPT-stijging geweest lijkt te zijn; vergeleken met 12 : 104 patiënten in de groep PZA + andere blijkt dit verschil niet statistisch significant ($p 0,21$).

Men mag hieruit niet de gevolgtrekking maken, dat PZA t.g.v. combinatie met PAS aanleiding geeft tot een groter aantal verhoogde SGPT-waarden.

Toelichting: Verdere conclusies uit dit retrospectief onderzoek worden beperkt door de volgende factoren:

1. Het bestaan van een verhoogde SGPT bij het begin van de behandeling met PZA, mogelijk veroorzaakt door voorafgaande behandeling met andere tuberculostatica.
2. Tussentijdse wijzigingen in de medicamentencombinatie, waarin PZA toegediend werd.
3. Onvolledigheid van gegevens; bij een klein aantal patiënten ontbreken SGPT-waarnemingen gedurende het eerste gedeelte van de behandeling met PZA (vóór mei 1963).

Door deze factoren is het niet mogelijk het verloop van de SGPT tijdens de behandeling globaal te karakteriseren. Mede omdat uit het verloop van een aantal individuele gevallen, waarbij genoemde factoren niet aanwezig waren, de indruk bestaat, dat er verschillende patronen onderscheiden kunnen worden.

Nauwkeuriger analyse omtrent het verloop van de SGPT tijdens behandeling met PZA vereist een intensiever en systematischer prospectief onderzoek.

Een beter vergelijkbaar gegeven in ons materiaal verschaft het onderzoek op een vast tijdstip. Hiervoor werd een tijdstip van drie maanden na aanvang van de behandeling gekozen omdat slechts op deze wijze voldoende grote groepen voor onderlinge vergelijking verkregen konden worden.

Tabel XI geeft de SGPT van alle patiënten, waarbij na drie maanden behandeling met PZA in combinatie met andere een SGPT-bepaling verricht werd.

Tabel XII geeft de SGPT na drie maanden behandeling met PZA in combinatie met andere tuberculostatica van die patiënten, waarvan bekend

is, dat ze bij de aanvang van de behandeling een normale, of bij de aanvang wel verhoogde, maar tijdens de behandeling een tot normale waarden gedaalde SGPT hadden.

SGPT	< 26	26-50	51-100	> 100	totaal
PZA	63 (72 ^{0/0})	18 (21 ^{0/0})	6 (7 ^{0/0})	—	87 (100 ^{0/0})
PZA + ETH	29 (64 ^{0/0})	9 (20 ^{0/0})	5 (11 ^{0/0})	2 (4 ^{1/2} ^{0/0})	45 (100 ^{0/0})
PZA + PAS	37 (42 ^{0/0})	34 (38 ^{0/0})	14 (16 ^{0/0})	4 (4 ^{1/2} ^{0/0})	89 (100 ^{0/0})
PZA + ETH + PAS	4	1			5
					226

TABEL XI. De hoogte van de SGPT na 3 maanden behandeling met PZA in de aan-gegeven combinaties met andere medicamenten. De cijfers geven aantallen patiënten weer (blz. 22).

SGPT	< 26	26-50	51-100	> 100	totaal
PZA	63 (82 ^{1/2} ^{0/0})	12 (16 ^{0/0})	1 (1 ^{1/2} ^{0/0})	—	76 (100 ^{0/0})
PZA + ETH	29 (94 ^{0/0})	—	1 (3 ^{0/0})	1 (3 ^{0/0})	31 (100 ^{0/0})
PZA + PAS	37 (61 ^{0/0})	16 (26 ^{0/0})	7 (11 ^{1/2} ^{0/0})	1 (1 ^{1/2} ^{0/0})	61 (100 ^{0/0})
PZA + ETH + PAS	4 (80 ^{0/0})	1 (25 ^{0/0})	—	—	5
					173

TABEL XII. De hoogte van de SGPT na 3 maanden behandeling bij patiënten, die bij de aanvang van de behandeling een normale SGPT vertoonden. De cijfers geven aantallen patiënten weer (blz. 22).

Het aantal verhoogde SGPT-waarden groter dan 50 E van tabel XII is in de combinatiegroep PZA + PAS + andere significant hoger dan in de beide andere groepen (p 0,005).

Discussie: De groep van tabel XII ontkomt voor een groot deel aan de op blz. 31 besproken bezwaren.

Door selectie, met name het weglaten van die patiënten met een verhoogde SGPT, mogelijk door voorafgaande behandeling, bestaat de mogelijkheid, dat het werkelijke aantal SGPT-stijgingen in niet geselecteerd materiaal hoger ligt.

Het aantal verhoogde SGPT-waarden uit tabel XI zal dus hoger zijn dan men kan verwachten bij niet voorbehandelde patiënten, omdat in deze tabel ook patiënten zijn opgenomen, waarvan de SGPT aan het begin van de behandeling òf niet bekend was òf reeds verhoogd was.

Samenvatting en vergelijking met gegevens uit de literatuur

Bij de 299 patiënten die met PZA behandeld werden werd in ons onderzoek te eniger tijd bij 85 van de 299 = 28 % een SGPT groter dan 50 E gevonden (tabel VIII).

In de literatuur worden ten gevolge van de behandeling met PZA, althans in de grotere patiëntenreeksen, lagere frekwenties van het optreden van leverfunctiestoornissen opgegeven.

In het onderzoek kon worden aangetoond dat de combinatie van tuberculostatica waarin PZA werd toegediend, belangrijke invloed had op de frekwentie waarin SGPT-verhogingen geconstateerd werden.

Wat dit betreft leidden combinaties met ETH tot een groter aantal SGPT-stijgingen; dit verschil was echter bij het onderzochte aantal patiënten niet significant ($p > 0,08$).

Combinaties met PAS lieten wel een significant hoger aantal SGPT-stijgingen zien; zowel ongeacht de behandelingsduur als na drie maanden behandeling.

Ook voorafgaande behandeling met andere medicamenten, meestal PAS, bleek verantwoordelijk voor een aantal gevonden verhoogde SGPT-waarden.

Vergelijking met gegevens uit de literatuur is alleen goed mogelijk met series waarbij van het transaminase-onderzoek gebruik is gemaakt (tabel V).

Morrissey en Rubin (1959) vonden tijdens behandeling met een combinatie van PZA en INH bij 17 van de 95 patiënten een SGPT groter dan 27 E of een SGOT groter dan 30 E.

In onze hiermee enigszins vergelijkbare ondergroep PZA + andere kwamen SGPT-waarden van vergelijkbare hoogte (groter dan 25 E) bij 53 van de 104 patiënten voor, wanneer niet op de behandelingsduur en de invloed van voorafgaande behandeling gelet werd.

Na drie maanden behandeling van geselecteerde patiënten was de frekwentie in ons materiaal $13 : 76 = 17 \%$; de invloed van voorafgaande behandeling is hier zoveel mogelijk geëlimineerd door weglating van patiënten met verhoogde SGPT bij de aanvang van de behandeling met PZA (blz. 32).

Bij een aantal publicaties betreffende de combinaties PZA + ETH (Petty en Mitchell, 1962; Somner en Brace, 1962; Tani en Poppius, 1963) werd bij de controle van SGOT-bepalingen gebruik gemaakt.

Somner en Brace vonden een SGOT > 80 E bij 6 van de 22 patiënten, Tani en Poppius vonden een SGOT > 40 E bij 7 van de 33 patiënten, Petty en Mitchell gaven geen grenswaarden op, zij vonden 12 patiënten met „verhoogde” SGOT bij een groep van 70 behandelde patiënten.

In ons eigen materiaal toonden 6 van de 66 patiënten een SGPT groter dan 100 E en 15 van de 66 patiënten een SGPT groter dan 50 E.

Over leverbeschadiging bij gelijktijdige toediening van PZA en PAS werden alleen door Fouquet (1965) nadere gegevens vermeld. Hij vond bij de

combinatie PZA + INH + PAS meer gevallen van leverbeschadiging dan bij patiënten die PZA in andere medicamentcombinaties toegediend kregen. De aantallen zijn echter te klein voor statistische bewerking.

In ons eigen onderzoek kon worden aangetoond dat in de groep PZA + PAS + andere (waaronder steeds INH) significant meer verhoogde SGPT-waarden optraden dan in de andere combinaties die PZA bevatten zonder PAS, namelijk in de groep PZA + PAS: 47 %, in de groepen PZA + andere resp. PZA + ETH + andere: 11½ %, resp. 23 % ($p < 0,01$).

De genoemde onderzoekers zijn het er over eens, dat controle van de behandeling met behulp van transaminasebepalingen voldoende efficiënt is ter voorkoming van manifeste medicamenteuze icterus.

Bij de 299 in ons eigen onderzoek met PZA behandelde patiënten kwam eveneens geen icterus voor; de behandeling werd bij belangrijke SGPT-verhoging gestaakt; hierbij is geen vaste grenswaarde gehanteerd. In de meeste gevallen werd, indien bij herhaling een SGPT boven 80 E gevonden werd, de toediening van PZA gestaakt. Ook Somner en Brace hielden zich aan deze regel.

Voorzichtigheid ook bij het hanteren van deze regel blijft geboden, hiervan getuigen de gegevens van de behandeling en het leverpunctaat van 2 patiënten, bij wie toch een belangrijke anicterisch verlopende leverbeschadiging optrad (zie blz. 80 en 82).

De ernst van de PZA-icterus moet niet worden onderschat blijktens een aantal letaal verlopen gevallen (zie literatuuroverzicht, tabel III) en de gegevens van Fouquet, die bij een gecontroleerde behandeling van 109 patiënten een icterus zag optreden bij 3 patiënten bij wie òf niet tijdig op een opgetreden SGPT-verhoging was gereageerd, òf toevallig een controle was overgeslagen.

De gegevens van een van onze patiënten, die in het tijdperk vóór de aanvang van het transaminase-onderzoek onder het beeld van een acute gele leveratrofie overleed (zie blz. 84) maken aannemelijk dat de toediening van PZA ook in dit geval de ernstigste gevolgen heeft gehad.

Enkele onderzoekers vermelden resultaten van het toedienen van proefdoses PZA na het ontstaan van SGPT-verhoging (o.a. Morrissey en Rubin). De tengevolge van deze proefdosis optredende SGPT-stijging wordt als bewijs voor overgevoeligheid aangevoerd.

Andere onderzoekers beschrijven gunstige resultaten van een geleidelijke hervatting van de behandeling met PZA „desensibilisatie” (Petty en Mitchell) zonder dat zich verder stoornissen in de leverfunctie voordoen.

Uit ons eigen onderzoek beschikken we niet over waarnemingen omtrent het geven van proefdoses of langzame hervatting van de behandeling. Wel werd in overeenstemming met de waarnemingen van Campagna (1954) bij een aantal patiënten gezien dat ondanks voortzetten van de behandeling na het optreden van een SGPT-verhoging weer een daling van de SGPT optrad (zie tabel IX).

RESULTATEN VAN HET ONDERZOEK (ETH-GROEP)

Op overeenkomstige wijze als dit in de PZA-groep is gedaan werden voor de ETH-groep tabellen gemaakt. Tabel XIII geeft de verdeling naar SGPT-klasse aan het eind van de behandeling van 235 patiënten, die met ETH behandeld werden. Tabel XIV geeft de verdeling naar de hoogst bereikte SGPT-klasse. In tabel XV is aangegeven hoeveel patiënten tijdens een bepaald gedeelte van de behandeling met ETH een hogere SGPT-klasse bereikten dan aan het eind van de behandeling.

Tabel XVI geeft op dezelfde wijze als tabel X aan welke oorzaken aangewezen konden worden voor de verhoogde SGPT-waarden boven 50 E uit tabel XIV.

Van de patiënten, die korter dan 1 maand met ETH behandeld werden, was er in de combinatiegroep ETH + andere één waarbij geen andere oorzaak voor de verhoogde SGPT kon worden aangewezen, dan de op dat moment toegepaste medicamenten. Eén andere patiënt uit dezelfde ondergroep, die één maand met ETH werd behandeld, vertoonde bij de aanvang van de behandeling reeds een verhoogde SGPT waarbij een voorafgaande behandeling met PAS als mogelijke oorzaak kan worden aangemerkt.

Deze patiënt en de 21 overige patiënten, die korter dan één maand met ETH behandeld werden, zonder dat een invloed van deze kortdurende behandeling aantoonbaar was, zijn bij de bepaling van de frekwentie van verhoogde SGPT-waarden buiten beschouwing gelaten.

Bij het bekijken van tabel XIII lijkt er geen relatieve toename van het aantal verhoogde SGPT-waarden op te treden bij toenemende behandelingsduur.

Statistische bewerking van de aantallen bij het eind van de behandeling verhoogde SGPT-waarden groter dan 25 E, berekend tussen groepen patiënten die vier maanden of korter, resp. langer dan 4 maanden met ETH behandeld waren toonde in de groepen:

ETH + andere	een significant verschil	(p 0,03)
ETH + PZA	geen significant verschil	(p 0,3)
ETH + PAS	geen significant verschil	(p 0,3)

Het aantal verhoogde SGPT-waarden aan het eind van de behandeling was in de groep ETH + andere bij kortere behandelingsduur groter dan bij langere behandelingsduur.

Conclusie: Het aantal patiënten met verhoogde SGPT-waarden aan het

	ETH				ETH + PZA				ETH + PAS			
	< 26	26-50	51-100	> 100	< 26	26-50	51-100	> 100	< 26	26-50	51-100	> 100
< 1 mnd.	(2)	(3)	1 (2)	(3)	(1)	(3)	(2)	(1)	(2)	(2)		
1 mnd.	7	1	(1)		5	2	2			3		3
2 mnd.	2	6	1		7	1			1	3		
3 mnd.	4	2	1	1	4	2		1	5	2	1	
4 mnd.	7	3			6	1	1	2	9	2	1	
5 mnd.	8	1			9	7			8	2	2	
6 mnd.	8	1			1	3		1	4		1	
7 mnd.	2	2			1			1	2	2		1
8 mnd.	4				1	2	1		4			
9 mnd.	1		2		1				3			
10 mnd.	2	1			2			1		2		
11 mnd.	3	1	1		1				2			
12 mnd.	3				1						1	
13 mnd.	2						1					
14 mnd.	2								1			
15 mnd.	2											
Totaal	57 (2)	18 (3)	6 (3)	1 (3)	39 (1)	18 (3)	5 (2)	6 (1)	39 (2)	16 (2)	6	2
235	82 (11)				68 (7)				63 (4)			

De tussen haakjes geplaatste aantallen zijn bij verdere bewerking buiten beschouwing gelaten.

TABEL XIII. Het verband tussen geneesmiddelcombinatie, behandelingsduur en hoogte van de SGPT.
De cijfers geven aantallen patiënten weer en betreffen de SGPT-waarde aan het eind van de behandeling met ETH.

	ETH				ETH + PZA				ETH + PAS				ETH+PZA +PAS > 100
	< 26	26-50	51-100	> 100	< 26	26-50	51-100	> 100	< 26	26-50	51-100	> 100	
< 1 mnd.	(2)	(3)	1 (2)	(3)	(1)	(3)	(2)	(1)	(2)	(2)			
1 mnd.	7	1	(1)		4	2	2			3	1	1	
2 mnd.	2	6	1		7	1			1		3		
3 mnd.	4	1	2	1	4	1	1	1	3	3	2		
4 mnd.	5	4	1		5	2	1	2	7	3	1	1	
5 mnd.	7	2			6	9			6	4	3		
6 mnd.	6	2	1			3	1	1	4		1		
7 mnd.	2	2						1	2	1	2	1	
8 mnd.	4					3	1		3	1			
9 mnd.	1		2		1				2	1			
10 mnd.	1		1		1	1		1		1	1		1
11 mnd.	3		2			1			1	1			
12 mnd.	3					1					1		
13 mnd.	1	1					1						
14 mnd.	1		1						1				
15 mnd.	2												
Totaal	49 (2)	19 (3)	12 (3)	1 (3)	28 (1)	24 (3)	7 (2)	6 (1)	30 (2)	18 (2)	15	3	1
235	81 (11)				65 (7)				66 (4)				1

De tussen haakjes geplaatste aantallen zijn bij verdere bewerking buiten beschouwing gelaten.

TABEL XIV. Het verband tussen geneesmiddelcombinatie, behandelingsduur en hoogte van de SGPT.

De cijfers geven aantallen patiënten weer en betreffen de hoogste SGPT tijdens de behandeling met ETH in de aangegeven geneesmiddelcombinatie.

	ETH		ETH + PZA		ETH + PAS		ETH + PZA + PAS > 100
	51-100	> 100	51-100	> 100	51-100	> 100	
< 1 mnd.	1 PZA 1 ETH 1 (ETH) ¹⁾	1 PAS 1 PZA/ETH 1 (ETH) ⁴⁾	2 PAS	1 PAS			
1 mnd.	1 PAS		1 PZA/ETH 1 ETH		1 PAS/PZA/ETH	1 PAS	
2 mnd.					2 PAS/ETH 1 PAS/PZA/ETH		
3 mnd.	1 PAS/ETH	1 PAS/ETH 1 ETH	1 PAS/PZA/ETH	1 PZA/ETH	1 PAS/ETH 1 PAS		
4 mnd.	1 (PAS/ETH) ²⁾		1 PAS/PZA/ETH	2 PZA/ETH	1 PAS/ETH	1 PAS	
5 mnd.					1 PAS/PZA/ETH 1 PAS 1 ETH		
6 mnd.	1 ETH		1 PZA/ETH	1 PZA/ETH	1 (PAS/ETH) ³⁾		
7 mnd.				1 PZA/ETH	1 PZA/ETH 1 ETH	1 ETH	
8 mnd.			1 PZA/ETH				
9 mnd.	1 ETH	1 ETH					
10 mnd.	1 ETH			1 PZA/ETH	1 PAS/ETH		1 PAS
11 mnd.	2 ETH						
12 mnd.						1 PAS	
13 mnd.			1 PZA				
14 mnd.	1 PZA/ETH						
Totaal >50E	13	6	9	7	14	4	1
Tot.aant.pat.	92		72		70		

¹⁾ deze patiënt werd tegelijkertijd met chloorpromazine (largactil^R) behandeld

²⁾ koorts t.g.v. Sm-allergie

³⁾ postoperatief

⁴⁾ SGPT bij aanvang van de behandeling met ETH niet bekend

TABEL XVI. Nadere analyse van de medicamenten en mogelijke andere oorzaken, welke voor de in tabel XIV opgegeven patiënten met SGPT groter dan 50E, van invloed lijken te zijn geweest op de gevonden SGPT-stijging.

eind van de behandeling met ETH neemt niet toe bij langere behandelingsduur. In de groep waarin ETH buiten de invloed van PZA en PAS werd gecontroleerd, werd zelfs een afname van het aantal verhoogde SGPT's bij langere behandelingsduur gevonden.

	ETH	ETH + PZA	ETH + PAS	ETH + PZA + PAS
> 100	—	—	1	1
51-100	5	2	10	—
26-50	6	7	11	—

TABEL XV. De cijfers geven de aantallen patiënten weer, die na een SGPT-stijging, tijdens voortgezette behandeling met de aangegeven medicamenten, een daling vertoonden; de aantallen zijn opgegeven naar de hoogte van de maximaal gevonden SGPT (blz. 37).

In tabel XIV werden de volgende frekwenties gevonden voor SGPT-waarden groter dan 50 E:

ETH + andere	13 : 81 = 16 %	
ETH + PZA + andere	13 : 65 = 20 %	
ETH + PAS + andere	18 : 66 = 27 %	$p > 0,2$

Voor SGPT-waarden groter dan 25 E:

ETH + andere	32 : 81 = 40 %	
ETH + PZA	37 : 65 = 57 %	
ETH + PAS	36 : 66 = 54 %	$p > 0,2$

Conclusie: Het aantal patiënten dat op de toediening van ETH te eniger tijd met een SGPT-verhoging reageerde, toonde voor de verschillende combinaties waarin ETH gegeven werd geen significante verschillen.

Tabel XVII geeft de SGPT van alle patiënten, waarbij na drie maanden behandeling met ETH een SGPT-bepaling bekend was.

	< 26	26-50	51-100	> 100	totaal
ETH	36 (75%)	9 (19%)	2 (4 %)	1 (2 %)	48 (100%)
ETH + PZA	27 (60%)	13 (29%)	3 (6½%)	2 (4½%)	45 (100%)
ETH + PAS	39 (74%)	11 (20%)	2 (4 %)	1 (2 %)	53 (100%)
					146

TABEL XVII. De hoogte van de SGPT na 3 maanden behandeling met ETH in de aangegeven combinaties met andere medicamenten. De cijfers geven aantallen patiënten weer (blz. 22).

Tabel XVIII geeft de SGPT na drie maanden behandeling met PZA van die patiënten, waarvan bekend is, dat ze bij de aanvang van de behandeling een normale, of bij de aanvang wel verhoogde, maar tijdens de behandeling tot normale waarden gedaalde SGPT hadden.

Conclusie: Het aantal verhoogde SGPT-waarden van tabel XVIII is in de verschillende combinatiegroepen, waarin ETH gegeven werd, niet significant verschillend ($p > 0,2$).

	< 26	26-50	51-100	> 100	totaal
ETH	36 (80%)	7 (16%)	1 (2%)	1 (2%)	45 (100%)
ETH + PZA	27 (79%)	5 (15%)	2 (6%)	—	34 (100%)
ETH + PAS	39 (86%)	4 (10%)	1 (2%)	1 (2%)	45 (100%)
					124

TABEL XVIII. De hoogte van de SGPT na 3 maanden behandeling bij patiënten die bij de aanvang van de behandeling een normale SGPT vertoonden. De cijfers geven aantallen patiënten weer (blz. 22).

Samenvatting en vergelijking met gegevens uit de literatuur

Bij de 235 patiënten die met ETH in verschillende combinaties met andere tuberculostatica behandeld werden, werd bij 53 van de 235 = 23 % te eniger tijd een SGPT groter dan 50 E gevonden (zie tabel XIV).

De frekwentie van leverfunctiestoornissen t.g.v. ETH wordt in de literatuur gewoonlijk lager opgegeven.

Aangetoond kon worden dat voorafgaande behandeling met andere tuberculostatica (vooral PAS) voor een deel der gevonden SGPT-verhogingen verantwoordelijk gesteld kon worden.

Wat betreft de combinatie waarin ETH werd toegediend is er in dit onderzoek geen significant verschil aantoonbaar in het optreden van SGPT-verhogingen tussen de groepen die met ETH in combinaties zonder en met PZA of PAS behandeld werden.

Wat betreft behandeling met ETH in medicamentcombinaties zonder PZA of PAS werd na een behandelingsduur van drie maanden bij een geselecteerde groep patiënten, die bij de aanvang van de behandeling met ETH geen verhoogde SGPT toonden, bij 9 van de 45 (20 %) van de patiënten een SGPT groter dan 25 E gevonden; bij 2 van de 45 (4½ %) steeg de SGPT boven 50 E.

De Voogd (1963) vond bij 49 patiënten 9 maal een verhoogde SGOT groter dan 30 E en 2 maal een SGOT groter dan 50 E.

Vergelijking van onze uitkomsten met dit onderzoek dat met een andere

transaminase verricht werd, is moeilijk; de getallen komen ongeveer met elkaar overeen.

Een aantal onderzoekers (zie tabel VI) vermeldt icterusgevallen bij de behandeling met ETH. Zij maakte bij de controle op leverfunctiestoornissen geen gebruik van transaminasebepalingen. De Voogd, die wel SGOT controleerde, vond bij zijn 59 patiënten geen icterus.

Bij de 235 patiënten van ons eigen onderzoek trad geen icterus op. Evenals bij PZA was overschrijding van 80 E SGPT in het algemeen het moment, waarop de toediening van ETH gestaakt werd.

De mening van Conn (1964) dat door geregeld transaminase onderzoek ernstige leverbeschadiging kan worden voorkomen wordt hierdoor bevestigd.

Waarnemingen betreffende het dalen van de SGPT zonder onderbreking van de behandeling op het moment dat een duidelijk verhoogde SGPT gevonden werd konden evenals bij PZA en PAS bij een aantal patiënten gedaan worden (zie tabel XV).

RESULTATEN VAN HET ONDERZOEK (PAS-GROEP)

1. PAS-GROEP

Enkele gegevens van 286 van de 306 patiënten, bij welke SGPT-onderzoek werd verricht tijdens behandeling met PAS zijn in deze groep verzameld. De gegevens van 20 patiënten bij welke duidelijk andere oorzaken voor een verhoogde SGPT aanwezig waren, zijn buiten beschouwing gelaten.

Tabel XIX geeft een overzicht van de verdeling naar de hoogst gevonden SGPT-klasse ongeacht de behandelingsduur.

Hierbij is op eenvoudige wijze onderscheid gemaakt naar de medicamentencombinatie, waarin PAS werd toegediend:

1. PAS + andere tuberculostatica uitgezonderd PZA en ETH.
2. PAS + PZA en/of ETH + evt. andere tuberculostatica.

SGPT	1-25	26-50	51-100	> 100	totaal
PAS+andere	37 (21 ⁰ / ₀)	67 (38 ⁰ / ₀)	49 (28 ⁰ / ₀)	24 (14 ⁰ / ₀)	177 (100 ⁰ / ₀)
PAS+PZA en/of					
ETH + evt. andere	32 (29 ⁰ / ₀)	35 (32 ⁰ / ₀)	27 (25 ⁰ / ₀)	15 (14 ⁰ / ₀)	109 (100 ⁰ / ₀)
	<hr/> 69 (24 ⁰ / ₀)	<hr/> 102 (36 ⁰ / ₀)	<hr/> 76 (26 ⁰ / ₀)	<hr/> 39 (14 ⁰ / ₀)	<hr/> 286 (100 ⁰ / ₀)

TABEL XIX. Verdeling naar de hoogst gevonden SGPT-klasse bij 286 patiënten, die behandeld werden met PAS in combinaties met en zonder PZA en/of ETH.

Discussie: Daar de waarnemingen in deze groep ten aanzien van de behandeling met PAS niet systematisch verricht zijn, zal het aantal SGPT-stijgingen bij een frekvent en systematisch onderzoek hoger kunnen blijken te zijn.

Selectie naar de andere zijde zal anderzijds ook mogelijk zijn, doordat de reden waarom het SGPT-onderzoek verricht werd verband zou kunnen houden met een grotere kans op het vinden van een verhoogde SGPT.

Samenvatting en conclusies

Van 286 patiënten waarbij in dit onderzoek tijdens behandeling met PAS SGPT-bepalingen verricht werden, werd bij $115 : 286 = 40\%$ te eniger tijd

een waarde groter dan 50 E gevonden; het aantal patiënten met SGPT groter dan 25 E bedroeg $217 : 286 = 76 \%$.

Tussen de groep die behandeld werd met een combinatie waarin naast PAS, PZA of ETH toegediend was, en de groep die behandeld werd met PAS in een medicijncombinatie zonder PZA of ETH kon geen significant verschil in de frekwentie van de SGPT-verhogingen gevonden worden.

Het aantal patiënten met verhoogde SGPT is in deze groep zo groot geweest, dat mogelijk daardoor de beoordeling van een geringer effect van andere medicamenten bemoeilijkt is.

Deze stoornissen konden alleen opgespoord worden door het biochemisch onderzoek; in het algemeen traden geen subjectieve klachten of andere objectieve verschijnselen op.

2. PAS-ALLERGIE

De gegevens van 7 patiënten uit het retrospectieve onderzoek met overgevoeligheidsverschijnselen die gepaard gingen met SGPT-stijgingen zijn verzameld in tabel XX.

Van de eerste 7 in tabel XX genoemde patiënten waren er vier (nrs.: 1, 2, 3, 4) met duidelijk verhoogde alkalische fosfatase, hiervan waren er twee met een iets verhoogd bilirubinegehalte in het serum (nrs.: 1, 3). Deze patiënten hadden alle vier bovenbuiksklachten, twee van de vier hadden koorts + exantheem + eosinophilie (nrs.: 1, 3), geen van allen was klinisch duidelijk icterisch.

De andere drie patiënten toonden geen duidelijk verhoogde alkalische fosfatase (nrs.: 5, 6, 7), twee van hen hadden bovenbuiksklachten, (nrs.: 5, 7), twee hadden koorts + eosinophilie (nr.: 5, 6), zij waren eveneens niet klinisch duidelijk icterisch.

De gegevens van een 8ste patiënt, van wie een heparpunctaat bestudeerd werd (zie Hfdst. X), zijn hier ter vergelijking gegeven; deze patiënt had bovenbuiksklachten, koorts en exantheem, maar geen eosinophilie; biochemisch een grenswaarde van het alkalisch fosfatase gehalte en licht verhoogd bilirubinegehalte.

Discussie: Nadere beschouwing van de verschijnselen en afwijkingen in de laboratoriumbepalingen bij deze patiënten toont een aantal vrij sterk uiteenlopende beelden; hierbij komen verschillende combinaties voor van patiënten met en zonder klinische verschijnselen van allergie en biochemische patronen die zouden kunnen passen bij leverbeschadigingen zonder, of in een enkel geval met aanwijzingen voor cholestase.

Patiënt 1 vertoont vrijwel het volledige klassieke beeld van een op een mononucleosis infectiosa gelijkende reactie op PAS met zwelling van lever en milt; lymphklierzwelling werd echter niet gevonden. Het beeld leidde niet tot een klinisch manifeste icterus.

	Sm	INH	PAS	geslacht	leeftijd in jaren	behandelingsduur in dagen	maag- of bovenbuiksklachten	koorts	exantheem	leucopenie	leucocytose	eosinofilie	hepar	lien	recidief na provocatie	SGPT (E. Wroblewski)	AF (King-Armstrong)	BSP ⁰ / ₁₀₀ retentie na 45 min. 5 mg/kg	Thymol troebeling E	Bilirubine mg/100 ml.
patiënt 1	(x)	(x)	(x)	V	42	28	+	+	+		+ ¹⁾	+	+	+		390	37		6,2	1,4
patiënt 2			x	M	35	35	+	—	—			—	+			1360	21	46	7,8	0,85
patiënt 3			x	M	27	29	+	+	+		+	+				2400	19	13	6,5	1,3
patiënt 4			x	M	43	17	+	—	—				—	—		118	23	3		
patiënt 5	(x)	(x)	(x)	M	21	28	+	+	+			+			+	223	12,6	6,5	4,4	
patiënt 6	x!		(x)	M	30	34	—	+	+	+		+			+	53 (95) ³⁾				
patiënt 7			x	M	40	38	+	—	—							290	5,8	8	6,5	
patiënt 8 ²⁾		x	x	M	68	18	+	+	+		+	—	+	—	+	400	14,7		10,2	3,8

¹⁾ met atypische lymfocyten

²⁾ patiënt 8 is een van de patiënten waarbij een leverbiopsie werd verricht (zie blz. 76, H.A.)
deze behoort niet tot de groep patiënten van het retrospectieve onderzoek

³⁾ tussen haakjes de SGPT na provocatie met Sm.

De tussen haakjes geplaatste kruisjes geven aan dat in het verder beloop niet door een proefdosering is getracht de causale relatie tussen het betreffende medicament en de opgetreden verschijnselen te bewijzen.

TABEL XX. Enkele klinische en laboratoriumgegevens betreffende patiënten, die in de eerste weken van de behandeling verschijnselen van PAS overgevoeligheid vertoonden.

Bij patiënt 3 ontbraken atypische lymphocyten in het bloedbeeld; koorts, exantheem, eosinofilie, buikklachten en biochemische afwijkingen maken het uitermate waarschijnlijk, dat hier een allergische hepatitis met aanzienlijke levercelbeschadiging is opgetreden.

In het beeld van de patiënten 2 en 4 ontbreken koorts, exantheem en eosinofilie; de buikklachten en de laboratoriumbepalingen kunnen wijzen op een hepatitis, waarbij men kan aannemen dat de celbeschadiging en de daardoor gestoorde uitscheiding van broomsulfaleïne en sterk verhoogde SGPT bij patiënt 2 veel groter is geweest dan bij patiënt 4.

Patiënt 5 vertoonde met buikklachten, koorts, exantheem, eosinofilie en een verhoogde SGPT het beeld van een allergische hepatitis, evenals patiënt 6, waarbij ook buikklachten ontbraken.

Bij patiënt 7 verliep het beeld zonder koorts, exantheem of eosinofilie; alleen bovenbuiksklachten wezen op een leverbeschadiging, die blijkens het biochemisch onderzoek met celverval gepaard ging.

De gegevens van patiënt 8, bij wie een leverpunctie geen duidelijk hepatitisbeeld te zien gaf (zie Hfdst. X), zijn ter vergelijking weergegeven. Deze patiënt met buikpijn en allergische verschijnselen, koorts, exantheem en leucocytose zonder eosinofilie, vertoont biochemische verschijnselen van levercelbeschadiging en een verhoogd bilirubinegehalte van het serum zonder duidelijke aanwijzingen voor cholestase.

Deze uiteenlopende beelden, zoals ook in diverse publicaties zijn vermeld, dragen als gemeenschappelijke noemer het optreden, na korte behandelingsduur (17—38 dagen), van biochemische verschijnselen van levercelbeschadiging (SGPT-verhoging), die bij vrijwel allen gepaard ging met bovenbuiksklachten.

Conclusie: De gevonden leverbeschadigingen kunnen worden opgevat als uitingen van het meedoen van de lever aan een allergisch proces.

RESULTATEN VAN HET ONDERZOEK (PROSPECTIEVE PAS-ONDERZOEKEN)

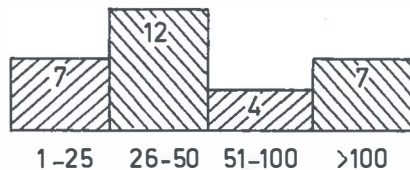
1. HET EERSTE PROSPECTIEVE PAS-ONDERZOEK

Het verloop van de SGPT vanaf het begin van behandeling met de combinatie PAS + INH + Sm wordt in dit onderzoek nagegaan bij een groep van 30 patiënten met een normale SGPT bij de aanvang van de behandeling.¹⁾

In tabel XXI (blz. 48) worden de uitkomsten van de SGPT-bepalingen op gegeven in de week, waarin de bepaling verricht werd.

Bij alle patiënten trad een stijging op van de SGPT, bij 29 van de 30 patiënten binnen de eerste drie maanden. Patiënt 29 die voor de aanvang van de behandeling een SGPT van 36 E had, vertoonde in het 2e en 3e kwartaal hogere SGPT-waarden.

Het hoogste SGPT-niveau, dat tijdens de eerste drie maanden per patiënt bereikt werd, toont figuur 2.



Figuur 2.

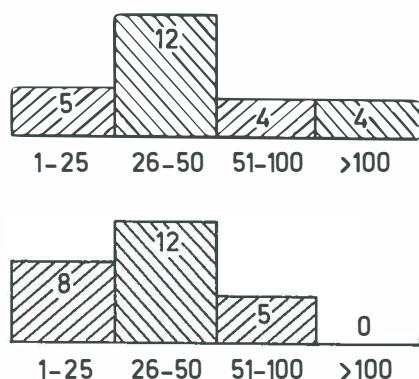
Het tweede kwartaal van de behandeling werd aangevangen met 25 patiënten. Bij 9 patiënten trad er in het tweede kwartaal van de behandeling een verdere stijging op van de SGPT, bij 1 tot een niveau beneden 25 E, bij 4 tot een niveau tussen 25 en 50 E en bij 4 tot een niveau tussen 50 en 100 E, bij 3 patiënten trad een verdere stijging van klasse 2 naar klasse 3 op (zie blz. 21).

Een lagere SGPT-klasse in het 2e kwartaal werd bij 11 patiënten gevonden; van de 4 patiënten uit klasse 4 bereikte er 1 klasse 3, 2 kwamen in klasse 2 en 1 daalde tot klasse 1; 2 patiënten kwamen van klasse 3 in klasse 2, 5 patiënten kwamen van klasse 2 in klasse 1.

Het hoogste SGPT-niveau van de 25 patiënten, die in het 2e kwartaal behandeld werden toont figuur 3, in het bovenste gedeelte de verdeling van

¹⁾ Bij de aanvang van het onderzoek werd voor SGPT als hoogste normale waarde 40 E gehanteerd; de patiënten 6 en 29 hadden bij de aanvang een SGPT groter dan 25 E, maar kleiner dan 40 E.

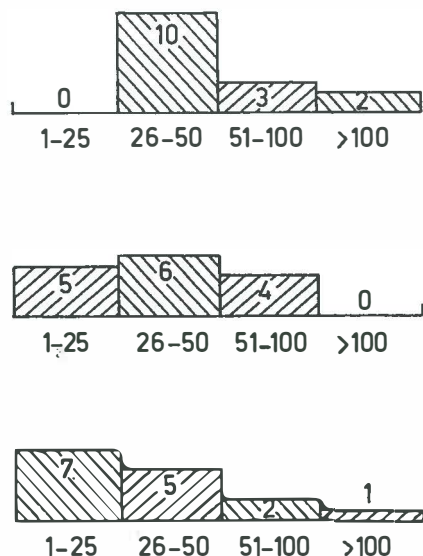
de hoogste SGPT van deze patiënten in het eerste kwartaal, in het onderste gedeelte de verdeling in het tweede kwartaal.



Figuur 3.

Het derde kwartaal van de behandeling werd aangevangen met 15 patiënten, bij 6 patiënten werd in het 3e kwartaal een hogere SGPT gevonden dan in het 2e kwartaal, 3 patiënten kwamen een SGPT-klasse hoger, 1 steeg van klasse 3 naar klasse 4, 1 van klasse 2 naar klasse 3 en 1 van klasse 1 naar klasse 2; 5 patiënten kwamen een SGPT-klasse lager; 2 kwamen van klasse 3 in klasse 2, 3 van klasse 2 in klasse 1.

De verdeling van de hoogste SGPT-klasse van deze 15 patiënten in drie opeenvolgende kwartalen toont figuur 4. In het bovenste gedeelte de verdeling in het eerste kwartaal, in het middelste gedeelte de verdeling in het tweede kwartaal, en in het onderste gedeelte de verdeling in het derde kwartaal.



Figuur 4.

patiënten	vóór	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1	11	8				19		21	18			—		26		26
2	7							44	97			57		35		
3	16				22	52		44		55			57			47
4	20	40	29			53		143	(115)	(63)				(9)		
5	11		10		12	21		36		40				21		16
6	27		45		33			26	11				15			35
7	20			32		81		250	(73)	(13)			(21)	(18)	21	
8	12		19		45		46		27			31		43		18
9	9			27		16			35			19				23
10	10			15		1			38			21				24
11	5			20		19 ¹⁾			(29)		(61)	(18)				
12	16			21		24			36		21		40			28
13	9				3			40			92	119	107	(49)	(41)	(49)
14	24			18			23		27		21			21		24
15	8		—			35		45		71	118		(107)	(113)		(92)
16	9			13			9			15			22			24†
17	1			16		21		21		24		24 ²⁾				
18	15		31			21 ³⁾		(102)	(76)	(41)						
19	—	22		20		22		13		15		21				23
20	15		10		9		24					29		24		21
21	22			19		35		29			38		44		44	48
22	13		113		42		84			63		35		47		27
23	13			45		36	40		55		40		81	71		46
24	10			167	177	106	62	70	57	53			38			
25	5		7		19		25		42			38		31		34
26	7		12		15		13		30			13				15
27	9		18		4		7		13			24				47
28	7		7		13		21		25			24				27
29	36		5		26			18				21		31		19
30	9			15		19		17		17						29

¹⁾ koorts, exantbeem

²⁾ stuwingspapillen

³⁾ eosinofilie, koorts

⁴⁾ operatie

De tussen haakjes geplaatste waarden zijn bepaald tijdens een periode waarin geen PAS werd t

TABEL XXI. Transaminase waarden voor en tijdens behandeling met een combinatie van PAS
PAS-onderzoek (blz. 46).

BEHANDELINGSDUUR IN WEKEN

18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
		29							44					—			40					
	37		24		16			15		19		10		21			15				13	
	40		57		40		44			67		36		25		42		33		23		
	—		12		18			20		12												
23		25		21				26		21		10	17			15				22		
	15		12		15					24		18										
	24			21		18		7		21		23										
19			18		18		22			24		19				16		22		22		
18			18		21		12			24		24				29			21			
31			24		12		16			16		18	9									
53	47	53		93	49	17	24					38	24		38			28		35		
	10			11			18															
(166)		(33)		(40)		(23)	(36)															
21		20																				
)			(188)	(61)	(107)	(86)	(46)		(51)	(49)		(28)	(10)									
	56		49		50		24			53		51	33						52		50	109
	10			18		9																
	42		42		44		4)			(16)		(40)	(45)	(45)	(45)	(72)	(59)					
36																						
21																						
15		15		14		6						27		28		42				41		
35		4)																				
34		33		22		25																
	51		19			25	39			15	43					38				35		
12		31				30																

end.

en Sm bij 30 patiënten van het eerste

In het eerste kwartaal trad

bij 23 van de 30 = 77 % van de patiënten een SGPT groter dan 25 E op
bij 11 van de 30 = 37 % van de patiënten een SGPT groter dan 50 E en
bij 7 van de 30 = 23 % van de patiënten een SGPT groter dan 100 E;
bij 7 van de 30 = 23 % van de patiënten bleef de SGPT normaal.

Uit de globale overzichten van het beloop van de SGPT in het tweede en derde kwartaal (zie figuur 3 en figuur 4) ziet men bij toenemende behandelingsduur een vermindering van het aantal gevonden verhoogde SGPT-waarden.

Dit sluit niet uit, dat sommige patiënten bij verdere behandeling in het 2e en 3e kwartaal nog een stijging van de SGPT vertoonden, zodat zelfs gevonden werd, dat bij een behandelingsduur langer dan 6 maanden de SGPT bij geen van de 15 patiënten tijdens het hele verloop beneden 25 E gebleven was.

Bij 16 patiënten werden in dit onderzoek bij het bereiken van een SGPT-waarde groter dan 40 E bepalingen verricht van de alkalische fosfatase: er werd geen stijging van de alkalische fosfatase gevonden.

Bij 3 patiënten met SGPT groter dan 100 E werd de BSP bepaald; de uitslagen waren binnen normale grenzen.

Bij 2 patiënten, nrs. 11 en 18, trad in de 6e week van de behandeling een overgevoeligheidsreactie met koorts en een exantheem op, beide vertoonden in de volgende weken een SGPT-stijging, hoewel de PAS-toediening reeds gestaakt was bij het optreden van het exantheem.

Bij 4 patiënten, nrs. 4, 7, 13 en 15, werd de toediening van PAS bij het bereiken van een SGPT groter dan 100 E gestaakt. Bij 2 van deze patiënten, nrs. 7 en 13, werd de toediening van PAS na het dalen van de SGPT hervat. Bij nr. 7 trad daarna geen stijging van de SGPT meer op, bij nr. 13, waar de SGPT bij de hervatting nog niet geheel normaal was, trad weer een stijging van de SGPT op; tijdens verdere behandeling is een geleidelijke daling gevolgd.

Bij 2 patiënten, nrs. 22 en 24, met een SGPT groter dan 100 E, opgetreden in de 2e, resp. 3e week, daalde de SGPT weer tijdens voortgezette behandeling.

De SGPT-stijgingen bleken bij het beperkte aantal patiënten, bij wie de behandeling werd gecontinueerd reversibel te zijn.

Discussie: Het eerste prospectieve PAS-onderzoek werd opgezet om in een gecontroleerde groep patiënten na te gaan in welke frekwenties leverfunctiestoornissen gevonden konden worden. Hiervoor werd het geregeld onderzoek van de SGPT gekozen.

Het grootste aantal SGPT-stijgingen bleek op te treden in de eerste drie maanden (tabel XXI); het aantal, 37% met SGPT groter dan 50E, komt

ongeveer overeen met de frekwentie die in de PAS-groep van het retrospectieve onderzoek gevonden werd (40 %).

Klinische overgevoeligheidsverschijnselen, die zich bij twee patiënten voordeden gingen niet gepaard met afwijkingen in andere leverfunctie-bepalingen. Bij enkele andere patiënten kon geen verhoogde alkalische fosfatase gevonden worden, zodat in dit onderzoek geen aanwijzingen voor een intrahepatische cholestase naar voren kwamen.

De geconstateerde daling van de SGPT tijdens voortgezette behandeling van patiënten, die tijdens de behandeling een SGPT-stijging hadden gekregen, wordt door sommige onderzoekers opgevat als autodesensibilisatie en dus duidelijk in verband gebracht met een antigeen-antilichaam reactie (Klatskin, 1963).

De zonder klinische verschijnselen optredende SGPT-stijgingen waren wat het tijdstip van optreden betreft verdeeld over de eerste drie maanden. Dit in tegenstelling tot de met koorts en exantheem gepaard gaande reacties, die wat hun aanvang betreft, beperkt bleven tot de periode tussen 3 en 5 weken na aanvang van de behandeling.

De waarneming, dat de SGPT-stijgingen zonder klinische verschijnselen dus in veel mindere mate aan een bepaalde sensibilisatieperiode gebonden lijken te zijn, en het feit dat in plaats van een klein percentage, zoals bij de met klinische verschijnselen gepaard gaande reacties, vrijwel alle behandelde patiënten een zekere stijging van de SGPT vertonen, geven aanleiding om in plaats van aan een allergische oorzaak, aan een toxische beschadiging te denken.

2. HET TWEEDE PROSPECTIEVE PAS-ONDERZOEK

Bij 24 patiënten werd in een periode van drie maanden een intensief en frekwent onderzoek verricht.

Er werden twee groepen laboratoriumbepalingen verricht:

- a. betrekking hebbende op uitingen van leverbeschadiging.
- b. betrekking hebbende op uitingen van allergische reacties.

- a) Voor het opsporen van leverbeschadiging werd gebruik gemaakt

van wekelijkse bepalingen
van:

SGPT
SGOT
alkalische fosfatase
thymoltroebeling
thrombotest

en om de 6 weken bepaling van:
BSP

eiwitspectrum
om de 3 weken:
LDH

b) Voor het opsporen van allergische uitingen wekelijkse bepalingen van:

leucocytenaantal en differentiatie	} in het bloed
aantal eosinofielen bij de nuchtere patiënt	
thrombocyten	
albumen in urine	

en de onder a) genoemde 6-wekelijkse bepaling van het eiwit-spectrum.

Verder werd wekelijks klinisch gecontroleerd of er ook vergroting van lever of milt geconstateerd kon worden.

De patiënten werden in volgorde van opname in het onderzoek opgenomen, in een tijdverloop van 12 maanden. Zij hadden bij opname normale leverfunctieproeven.

De verdeling naar geslacht en leeftijd was:

14 mannen van 16—54 jaar

10 vrouwen van 19—52 jaar.

De meerderheid van deze patiënten leed aan een matig uitgebreide vorm van tuberculose, een zeer ernstige vorm kwam bij deze patiënten niet voor. Zij waren afgezien van de tuberculose in klinisch goede toestand.

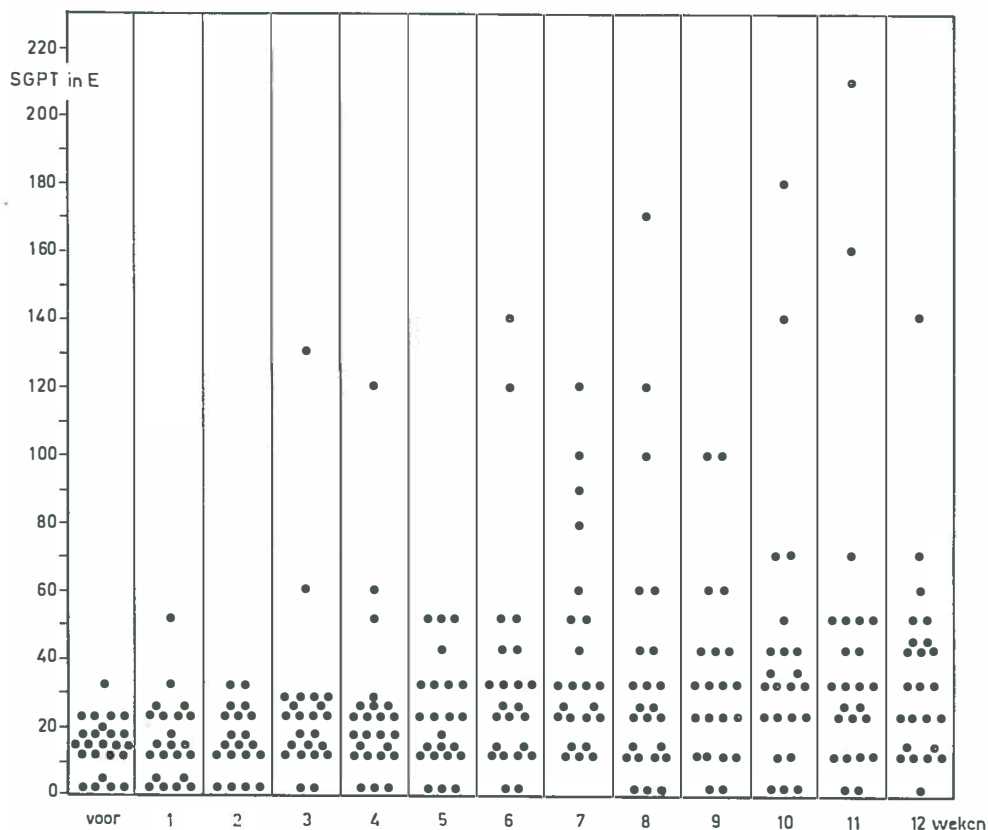
De behandeling bestond uit PAS-Natrium 13,8 g per dag in steeds vers bereide drankvorm, dit komt overeen met 10 g PAS. Het PAS werd in twee giften per dag toegediend; INH 4—8 mg/kg op geleide van de bloedspiegels; Sm $\frac{1}{2}$ à 1 g per dag, soms drie maal per week. Daaraan vooraf ging één week van onderzoek.

De gegevens van het wekelijks verrichte onderzoek werden in tabellen met 24 x 13 laboratoriumuitslagen ondergebracht. De hieruit samengestelde figuren geven voor elke week de spreiding van de bepaalde grootheden aan.

Voor de statistische bewerking van het verloop van de wekelijks bepaalde grootheden werd gebruik gemaakt van een parametervrije toets. Toegepast werd de m-rangschikkingstoets van Friedman in de modificatie van Kendall (1955).

Het gebruik van een parametervrije toets heeft het voordeel, dat het beloop van de SGPT bij alle patiënten even sterk meetelt, terwijl het verloop van de gemiddelde waarden nog sterk beïnvloed kan worden door enkele patiënten met relatief zeer hoge SGPT-waarden.

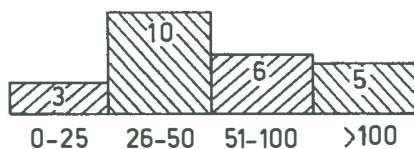
Figuur 5 geeft een beeld van het verloop van de SGPT. De bepaalde waarden in elke behandelingsweek tonen een geleidelijk stijgend verloop.



Figuur 5.

De verdeling van de 24 patiënten naar de maximaal bereikte SGPT-waarde toont figuur 5a.

11 van de 24 = 46 % van de patiënten hadden een SGPT groter dan 50 E.



Figuur 5a.

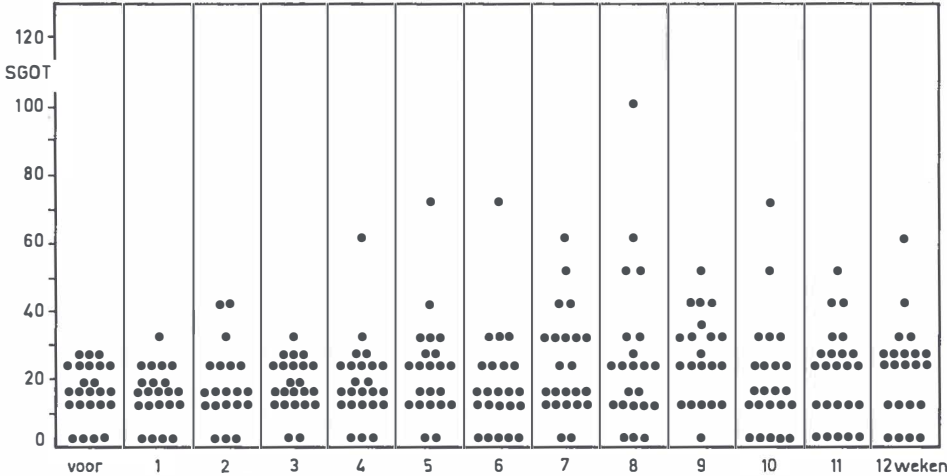
De gemiddelde waarde van de 13 opeenvolgende bepalingen bij de 24 onderzochte patiënten geeft onderstaande tabel.

vóór	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
12,8	18,1	20,6	25,3	24,3	24,1	36,0	41,1	40,2	39,6	42,7	45,7	36,5

De stijging van deze gemiddelde waarden is significant ($p < 0,01$).

De statistische bewerking met de parametervrije toets van de uitkomsten van 13 opeenvolgende SGPT-bepalingen bij 24 verschillende personen toont een significante stijging ($p\ 0,001$).

Eenzelfde beeld, zij het met minder hoge waarden, toont het beloop van de SGOT in figuur 6.



Figuur 6.

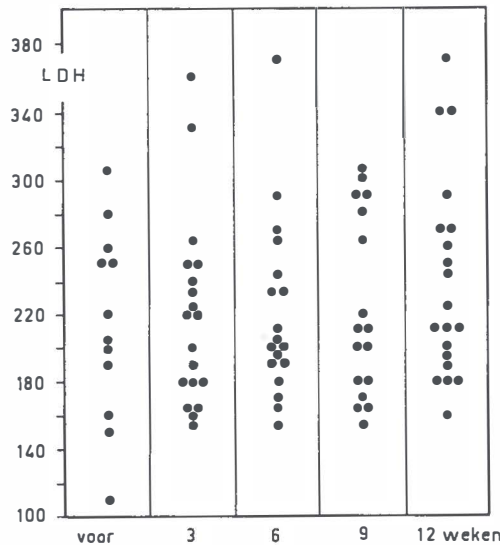
De gemiddelde waarden in onderstaande tabel geven een significant stijgend beloop te zien ($p\ 0,01$).

vóór	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
16,1	15,8	18,3	18,5	19,1	22,3	19,4	25,0	26,2	28,6	21,1	22,0	21,6

Statistische bewerking met de parametervrije toets toont een significante stijging ($p\ 0,01$).

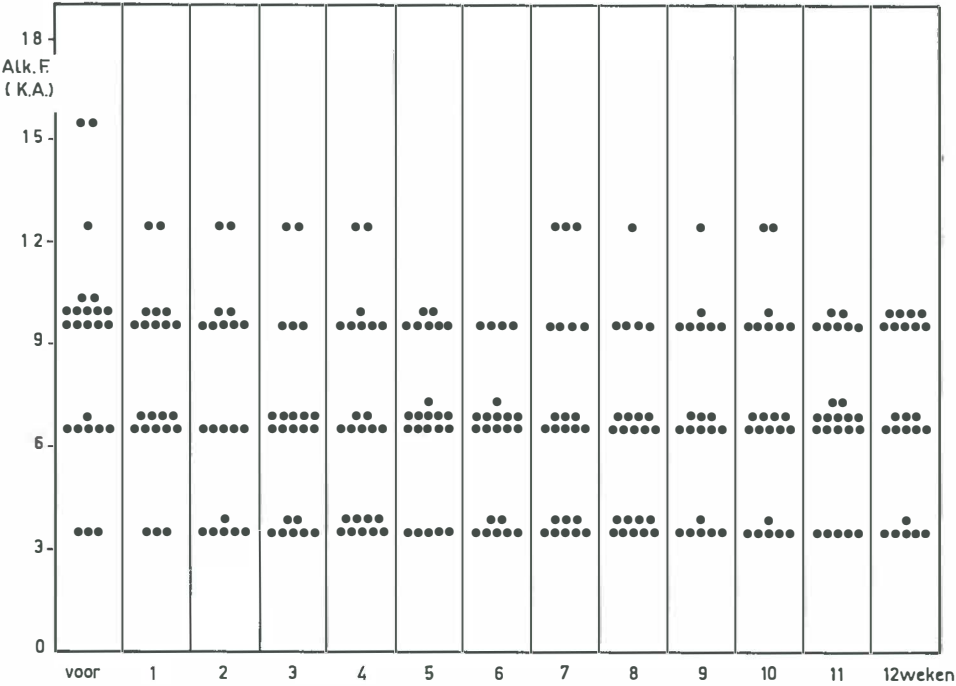
In de 3-wekelijks bepaling van de LDH, weergegeven in figuur 7, lijkt een geringe stijging na aanvang van de behandeling te zijn opgetreden. Door het grote aantal ontbrekende waarnemingen kon geen significantie aangetoond worden.

Het beloop van de alkalische fosfatase in figuur 8 lijkt in de



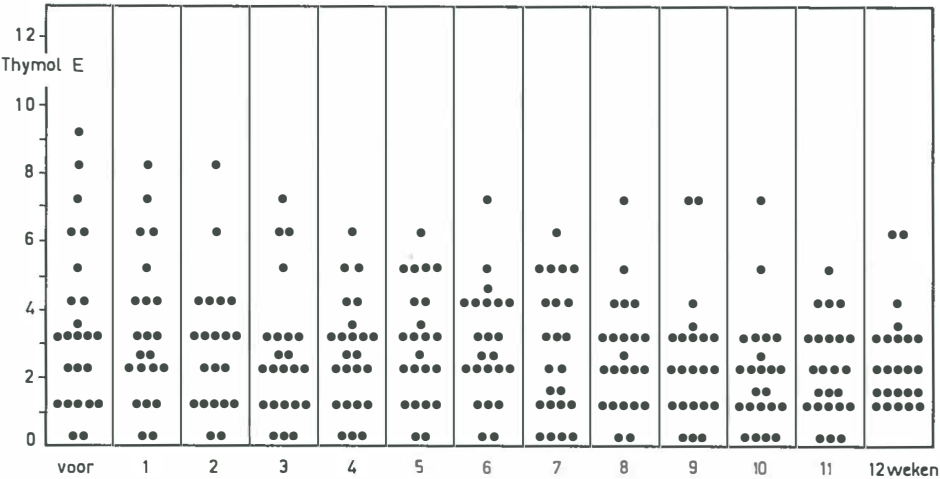
Figuur 7.

opeenvolgende bepalingen een dalende tendens te vertonen. Dit dalend verloop kon statistisch worden aangetoond ($p\ 0,025$).



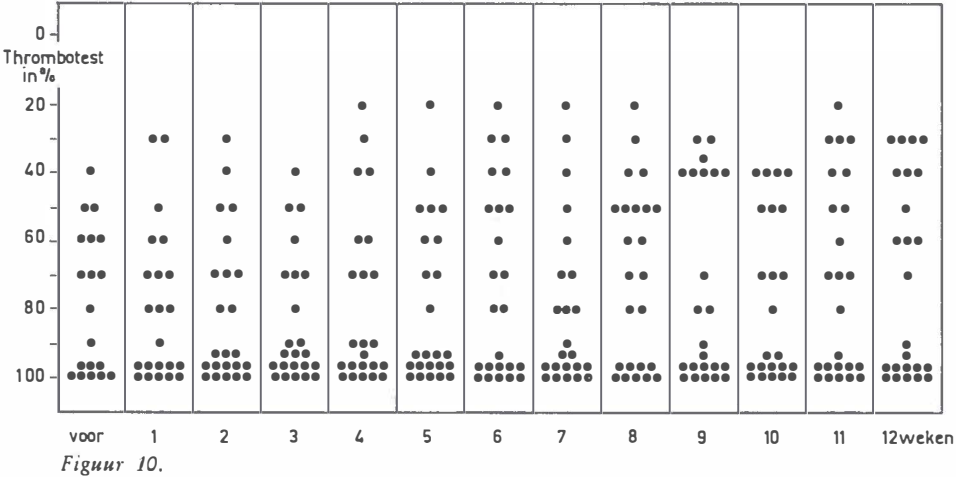
Figuur 8.

In figuur 9 tonen ook de achtereenvolgende waarnemingen van de thymol-troebelingstest een neiging tot dalen, die door statistisch onderzoek kon worden bevestigd ($p\ 0,01$).

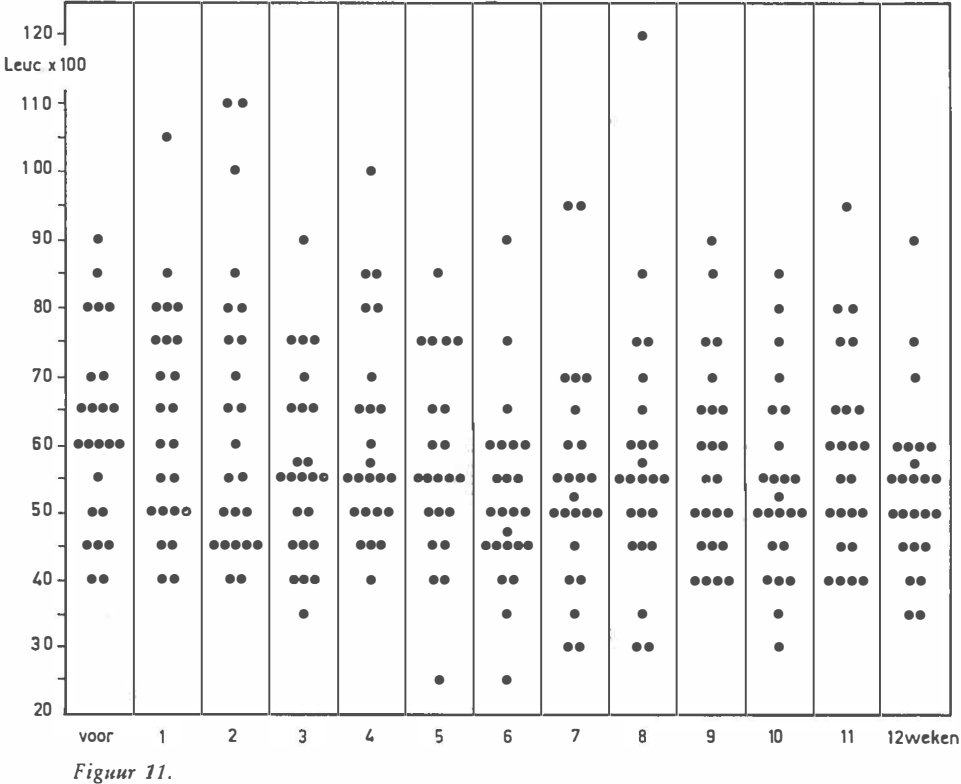


Figuur 9.

Geen significante verandering kon worden aangetoond in de wekelijkse bepalingen van de thrombotest ($p\ 0,2$); zie figuur 10.

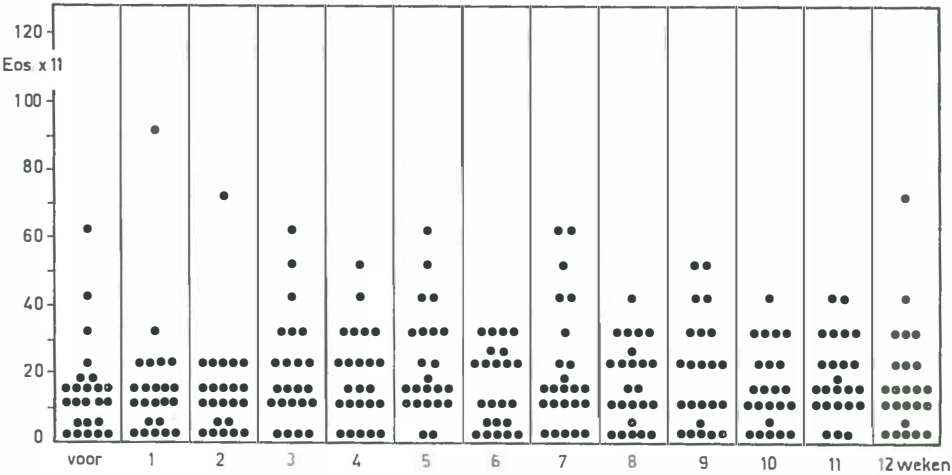


In het leucocytenaantal werd een significante daling gevonden, ($p\ 0,01$); zie figuur 11.

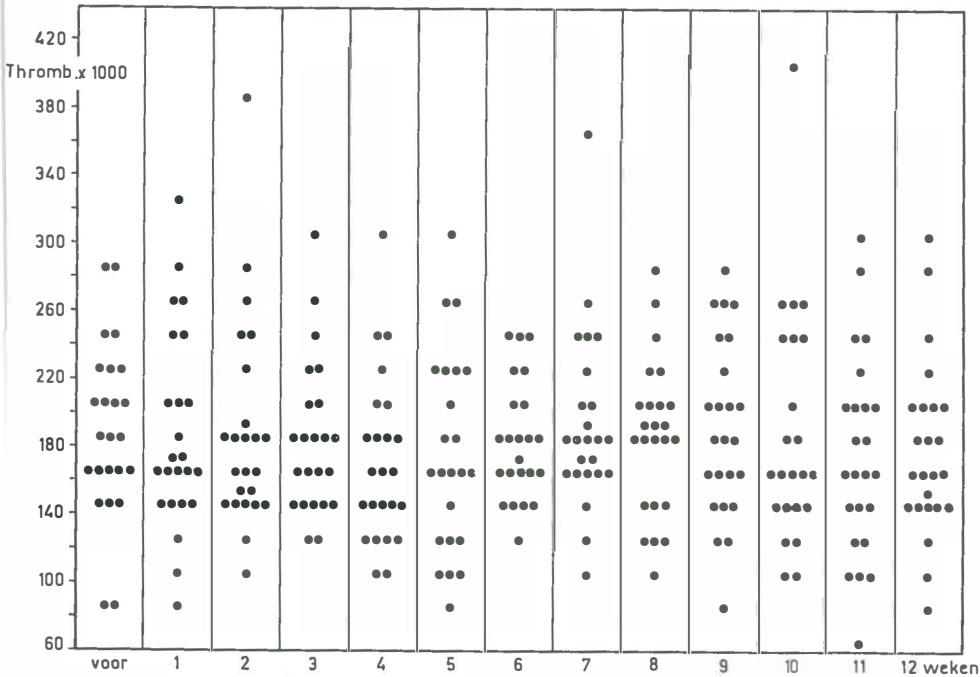


De veranderingen in de wekelijkse bepalingen van eosinofiënaantal bij de nuchtere patiënt en van de thrombocyten toonden geen significante neiging tot stijgen of dalen ($p > 0,2$).

Dit komt ook in de figuren 12 en 13 tot uiting.

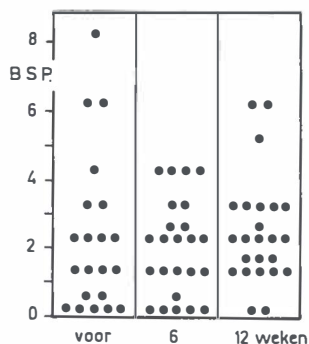


Figuur 12.



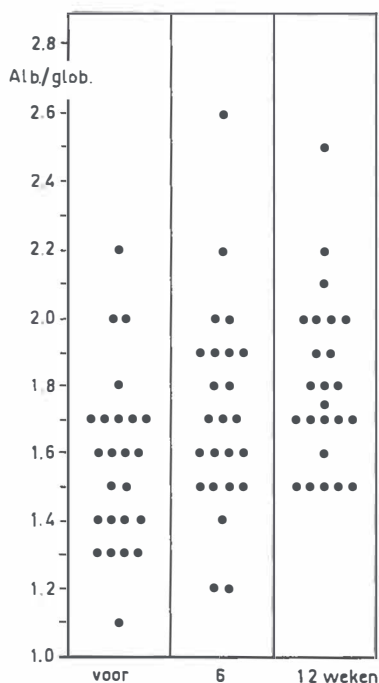
Figuur 13.

De uitslagen van het BSP-onderzoek zijn aangegeven in figuur 14. De verandering in de uitslag van de BSP-bepalingen waren niet significant.



Figuur 14.

De stijgende tendens in de albumine-globuline verhouding van het eiwit-spectrum in figuur 15 blijkt bij statistisch onderzoek significant ($p < 0,01$).



Figuur 15.

De uitslagen van het onderzoek naar albumen in de urine waren voor alle patiënten tijdens het gehele onderzoek negatief.

Discussie: Het tweede prospectieve PAS-onderzoek werd verricht om in een goed gecontroleerde groep patiënten na te gaan of de te verwachten SGPT-stijging enerzijds gepaard ging met andere uitingen van leverbeschadiging, anderzijds of er verschijnselen, die bij een allergische genese passen, gevonden zouden kunnen worden.

Wat betreft de andere uitingen van leverbeschadiging werd

- a) gelet op het verloop van andere enzymen: SGOT en LDH.
De SGOT bleek in mindere mate en later dan de SGPT te stijgen. De uitkomsten van de bepalingen van de LDH toonden vrij sterke onderlinge schommelingen zonder duidelijk pathologische waarden, zodat geen bepaald verloop vastgesteld kon worden. Dit enzympatroon van een verhoogde SGPT, minder sterk verhoogde SGOT en nauwelijks verhoogde LDH, past bij een toxische beschadiging van de lever. LDH-verhogingen zijn vooral te verwachten bij hypoxie en ischaemie van de lever (Zondag, 1963).
- b) de leverfunctie gemeten aan de retentie van BSP toonde geen significante veranderingen.
- c) veranderingen in de samenstelling van de eiwitten, blijkend uit o.a. de uitslagen van de thymoltroebelingstest werden wel gevonden. Er trad echter geen stijging op, zoals men bij een hepatitis zou kunnen verwachten, doch een significante daling van de thymoltroebeling. Ook in het elektroforetisch eiwitspectrum werd een significante verandering gevonden; er trad een stijging op van de albumineglobuline quotiënt.
Ook andere onderzoekers wijzen op de ongeschiktheid van de thymoltroebelingstest als parameter voor het optreden van leverbeschadiging bij de controle van de behandeling van tuberculosepatiënten (Prinz, 1958; Müller, 1959; U.S. Publ. Health Service Tuberculosis Trial, 1959; Urban en Bahr, 1961).
De ten gevolge van de chronische ontsteking in casu de tuberculose bestaande verhoogde thymoltroebeling, die verklaard kan worden door een verhoogd globulinegehalte van het serum, daalt door de behandeling van het ontstekingsproces. Knüchel (1952) vond een relatie tussen de uitvlokingsreacties en de mate van steathose die aan de tuberculose kon worden toegeschreven.
- d) aanwijzingen voor intrahepatische cholestase, die uit een sterk verhoogde alkalische fosfatase en opvallende icterus zou kunnen blijken, konden niet gevonden worden. Slechts bij enkele patiënten werd een lichte verhoging van dit enzym in het bloed gevonden. Er werd integendeel een significante daling van de alkalische fosfatase geconstateerd. Wat hiervoor de verklaring is, is nog niet duidelijk. Gedacht kan worden aan een verbetering van de uitscheiding van alkalische fosfatase door de lever, dan wel aan een verminderde produktie van

alkalische fosfatase in de lever en of in het benige skelet, of een combinatie van deze mechanismen.

Wat betreft de bepalingen, die verricht werden ter opsporing van allergische verschijnselen werd het volgende gevonden:

- a) er werd geen proteïnurie geconstateerd.
- b) het aantal eosinofiele leucocyten geteld bij de nuchtere patiënt toonde geen significante veranderingen.
- c) het aantal leucocyten toonde een significante daling; in de differentiatie traden geen verschuivingen op, met name werd geen lymphocytose gevonden.
De daling van het leucocytenaantal kan in verband gebracht worden met een afname van ontstekingsprocessen.
Een remming van de aanmaak van leucocyten in het beenmerg door toxische of allergische processen is niet uit te sluiten.
Bij twee patiënten werd een niet onbelangrijke leucopenie gevonden.
- d) in het aantal thrombocyten werden geen significante veranderingen geconstateerd, zodat een algemeen toxische invloed op het beenmerg minder waarschijnlijk wordt.
- e) een verhoogd globulinegehalte als uiting van een allergische hepatitis, zoals door Gökçen (1963) bij een patiënt met een overgevoeligheid voor PAS gevonden werd, kon bij dit onderzoek niet worden aangetoond (nòch voor de gehele groep, nòch voor een enkel individu).
De methode van de elektroforese is niet nauwkeurig genoeg om kleine veranderingen van de verschillende globulinefracties aan te tonen.
Het in de laatste jaren ontwikkelde immuunelectrophoretisch onderzoek zal ten aanzien van dit probleem misschien meer gegevens kunnen verschaffen.

Conclusie: Het uitgebreide onderzoek naar de betekenis van de bij de behandeling met PAS, INH en Sm gevonden verhoogde transaminase-activiteit bij patiënten die geen klinische verschijnselen van geneesmiddel-overgevoeligheid vertoonden wijzen niet in de richting van een „allergische” hepatitis. Wel zijn er argumenten om een chronische toxische beschadiging voor de afwijkingen verantwoordelijk te stellen.

SAMENVATTING EN VERGELIJKING MET GEGEVENS UIT DE LITERATUUR BETREFFENDE HET ONDERZOEK NAAR LEVERBESCHADIGING tgv. PAS

In ons onderzoek werd in de PAS-groep van het retrospectieve onderzoek (blz. 42) te eniger tijd bij 40% van alle met PAS behandelde patiënten een transaminaseverhoging boven 50 E gevonden.

In de beide prospectieve onderzoeken bedroegen deze percentages tijdens de eerste 3 maanden van de behandeling met PAS resp. 37 % bij het eerste onderzoek (blz. 50) en 46 % bij het tweede onderzoek (blz. 53).

In de literatuur worden slechts enkele publicaties gevonden, waarin de resultaten van een transaminase-onderzoek bij de behandeling met PAS vermeld worden.

Brown en Buechner (1967) vonden bij 8 % van hun patiënten een verhoogde SGOT tijdens de behandeling met PAS. In het zelfde onderzoek vonden zij voor PZA 43 % en voor ETH 20 %.

Doppelt en Hensler (1962) vonden bij 25 van de 94 patiënten die behandeld werden met PAS, INH en Sm een verhoogde SGOT of SGPT. Bij 14 van hun patiënten traden geen klachten of objectieve verschijnselen op; de 11 andere hadden typische verschijnselen van geneesmiddelovergevoeligheid omstreeks de 21ste dag van de behandeling.

Hoge percentages leverfunctiestoornissen bij patiënten met allergische reacties op een behandeling met PAS, INH en Sm worden door Morrison Smith en Springett vermeld (40 % SGPT-verhogingen boven een niveau van 45 E). Deze auteurs menen dat leverfunctiestoornissen zonder klinische verschijnselen weinig voorkomen. Alleen Öckerman en Ryde (1968) vonden in een systematisch opgezet onderzoek eveneens een significante SGPT-stijging in de eerste maanden van een behandeling met PAS bij een groep geregeld gecontroleerde patiënten.

In ons eigen onderzoek werden 7 patiënten gevonden die in de eerste weken van de behandeling een SGPT groter dan 100 E toonden. Deze patiënten hadden subjectieve klachten en een of meer van de volgende verschijnselen: koorts, exantheem, afwijkingen in het bloedbeeld, vergrote lever of milt. De afwijkingen gingen vergezeld van abnormale uitkomsten van andere leverfunctieproeven (zie tabel XX).

Het ziektebeeld van deze patiënten toont een groot aantal kenmerken die passen bij een allergische geneesmiddelreactie zoals bijv. tengevolge van chloorpromazine (CPZ) beschreven wordt (zie blz. 11).

Een allergische genese kan men pas bewezen achten 1° als de verschijnselen na het geven van een geringe proefdosis, ook na lange tijd, zich opnieuw voordoen; 2° als het gelukt is om antilichamen in het serum aan te tonen en 3° als men er in geslaagd is een desensibilisatie te bewerkstelligen door geleidelijk opvoeren, beginnend met zeer lage doseringen van het medicament, waarvoor de allergie bestaat. (Het aantonen van huidovergevoeligheid kan een bijdrage leveren voor het accepteren van een dergelijke overgevoeligheid). Een systematisch allergie-onderzoek werd bij onze patiënten niet verricht. Wegens de kans op ernstige complicaties bij het geven van proefdoses aan patiënten met allergische geneesmiddelreacties werden geen provocatietesten verricht.

In enkele gevallen bleek bij hervatting van de therapie met andere medicamenten een gelijktijdige „overgevoeligheid” voor die medicamenten, met name INH en Sm te bestaan. Dit wordt ook door Cohen en Lawrence (1957), Simpson en Walker (1960), Morrison Smith en Springett (1967) beschreven.

Na het tot rust komen van de verschijnselen vonden zij vaak geen reactie meer op het toedienen van deze medicamenten.

Sommige onderzoekers hebben hun patiënten na desensibilisatie weer met PAS (INH en Sm) verder behandeld. Het blijft de vraag of hier van een werkelijke desensibilisatie sprake is geweest, of dat de behandeling, zoals bij de patiënten 7 en 13 uit het eerste PAS-onderzoek (blz. 50) met de normale dosering hervat had kunnen worden.

Van welke aard, allergisch of toxisch, de leverbeschadigingen die zonder andere klinische verschijnselen van een geneesmiddelallergie optreden, beschouwd moeten worden, is niet duidelijk.

Argumenten voor een allergische oorzaak kunnen zijn:

1. het optreden na een bepaalde sensibilisatie periode.
2. het optreden van duidelijk pathologische waarden bij slechts een gedeelte van de behandelde patiënten.
3. het dalen van de SGPT, na een aanvankelijke verhoging; door Klatskin (1963), Lichtenstein en Cannemeyer (1953) is dit als autodesensibilisatie beschouwd.

Niet in overeenstemming met de boven genoemde criteria voor een allergische genese van de transaminase stoornissen, is:

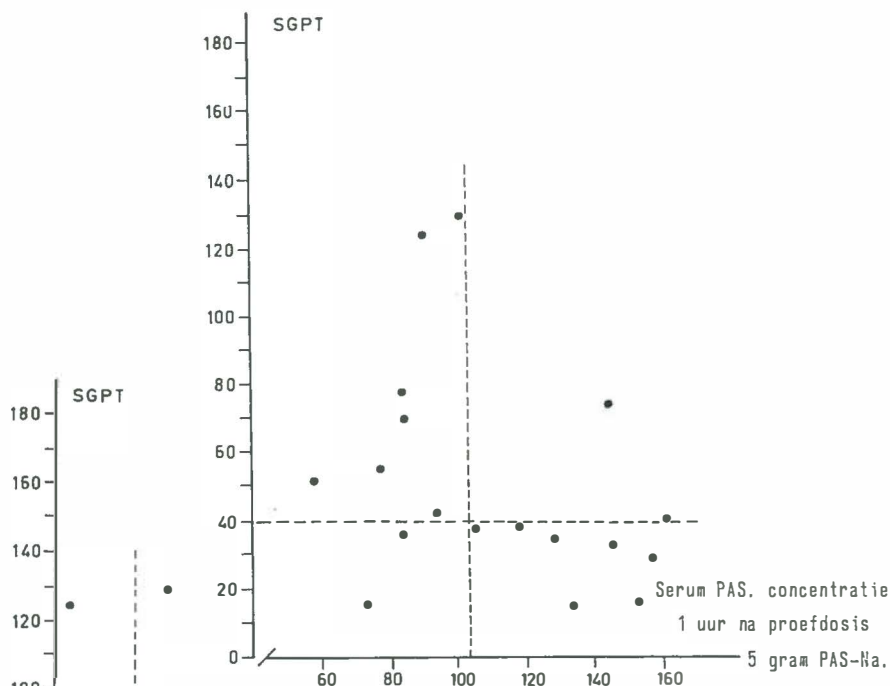
- 1° de waarneming bij de patiënten uit het eerste PAS-onderzoek (blz. 50) waarbij na hervatten van de behandeling geen nieuwe stijging van de SGPT meer optrad.
- 2° de veel sterker dan bij de typisch allergische patiënten wisselende behandelingsduur na welke zich de afwijkingen voordoen.

Als argument voor een toxische beschadiging kan gelden: het optreden

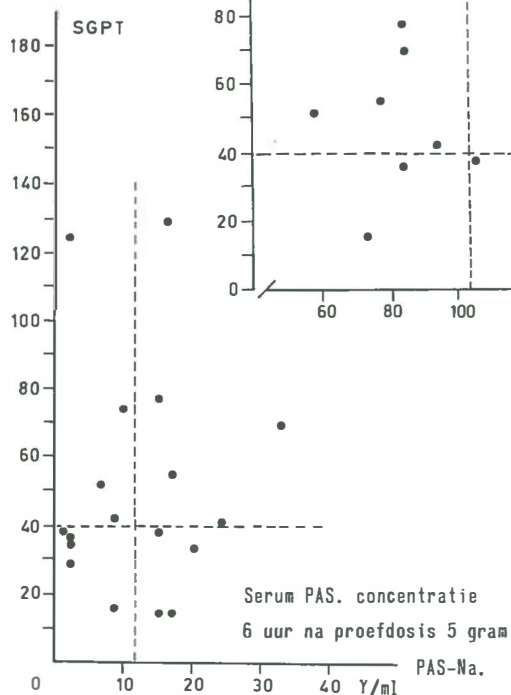
van een statisch significante SGPT-stijging bij de patiënten van het tweede prospectieve onderzoek.

In verband hiermee werd nog nagegaan of er een relatie gevonden kon worden tussen de gevonden hoogste SGPT-stijging en de in het serum bereikte PAS spiegels.

De figuren 16 en 17 tonen de PAS spiegels 1 uur en 6 uur na toediening van 5 gram PAS-Na bij 18 van de 24 patiënten van het tweede prospectieve onderzoek in relatie tot de maximaal bereikte SGPT-verhoging.



Figuur 16.



Figuur 17.

Wat betreft de spiegels 1 uur na toediening van PAS lijkt het dat er meer patiënten met lage spiegels een grote SGPT-stijging kregen. Bij de spiegels 6 uur na toediening van PAS blijkt geen enkel verband tussen de spiegels en de bereikte SGPT-verhoging te bestaan.

Ter verklaring van dit verschijnsel lijkt het niet onmogelijk dat de patiënten die snel hoge spiegels bereiken in de eerste uren na toediening van PAS een groter gedeelte hiervan via de nieren uitscheiden dan patiënten die lagere bloedspiegels hebben.

Zij zouden dus een kleiner gedeelte van de totaal toegediende PAS-dosering voor uitscheiding aan de lever aan te bieden hebben, hetgeen - wanneer het om dosis-afhankelijke toxische beschadiging gaat - zou kunnen resulteren in een geringer toxisch effect op de lever.

Zonder nader onderzoek naar het verband tussen PAS spiegels en leverbeschadiging kunnen uit deze waarnemingen geen conclusies getrokken worden.

Het ontbreken van verschijnselen die op een allergie zouden kunnen wijzen bij het uitgebreider tweede prospectieve PAS-onderzoek, kan gelden als argument voor het aannemen van een toxische beschadiging.

Samenvattend blijkt het op grond van de resultaten van het hier verrichte onderzoek niet goed mogelijk aan te geven of bij de vaak geringe, maar soms ernstige leverbeschadiging die bij met PAS behandelde patiënten blijkt op te treden, het om een allergisch, dan wel toxisch proces gaat. Ook de resultaten van het nog te bespreken verrichte microscopisch onderzoek bij enkele patiënten met duidelijke biochemische afwijkingen leidden niet tot de vondst van een specifiek beeld dat bij allergie, dan wel toxische beschadiging zou kunnen passen. De gevonden weinig specifieke leverbeschadigingen maken geen nadere indeling dan in de door Schaffner onderscheiden groep aspecifieke beschadigingen mogelijk (blz. 11).

Het blijkt van groot belang om, bij het optreden van een leverbeschadiging ten gevolge van een behandeling met PAS, onderscheid te maken tussen enerzijds de typische allergische geneesmiddelreactie (van het chloorpromazinetype). Deze treedt op bij enkele procenten van de behandelde patiënten, gepaard met duidelijke klinische verschijnselen van allergie, en is in de literatuur reeds uitvoerig beschreven. Anderzijds de in dit onderzoek gevonden en kortgeleden ook door anderen gepubliceerde asymptomatische leverbeschadiging, die bij een groot deel van de behandelde patiënten blijkt op te treden en waarvan de gevolgen nog onvoldoende bekend zijn. (Ockerman en Ryde, 1968).

Het blijft de vraag of de gevonden aspecifieke beschadiging op de lange duur konsekventies zal kunnen hebben in de zin van het optreden van een levercirrhose.

In gevallen van levercirrhose waarvoor geen oorzaak gevonden kan worden, lijkt het in elk geval gewenst uitvoerig naar medicamentgebruik te informeren en daarbij aandacht te besteden aan een eventuele vroegere tuberculostatische behandeling.

Verder lijkt het gewenst om zoveel mogelijk bij patiënten met belangrijk verhoogde transaminase activiteit tijdens behandeling met tuberculostatica, leverbiopsie te verrichten omdat nog zo weinig over deze afwijkingen en hun gevolgen bekend is.

Afgezien van deze mogelijk nog onbekende gevolgen van asymptomatisch verlopende leverbeschadigingen ten gevolge van PAS zal de frekwentie, waarin de transaminase stijgingen gevonden worden, een beletsel kunnen zijn om dit medicament toe te passen. Combinatie van PAS met andere medicamenten, waarbij men in verband met mogelijk ernstige maar relatief weinig frequente leverbeschadigingen ten gevolge van die medicamenten (bv. PZA en ETH) de leverfuncties zou willen controleren, zal bij een groot deel van deze patiënten tot onderbreken van de behandeling voeren.

PATHOLOGISCH-ANATOMISCH ONDERZOEK

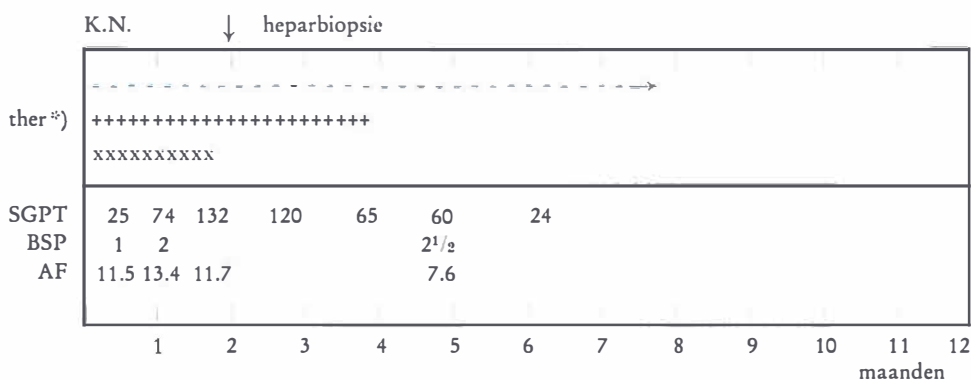
Van 9 met tuberculostatica behandelde patiënten die tijdens de behandeling duidelijk gestoorde leverfunctieproeven hadden, is pathologisch-anatomisch onderzoek van de lever verricht.

Het betreft leverpunctaten van 8 patiënten en de obductiegegevens van één patiënt die vóór de aanvang van de geregelde transaminasecontrole op de tuberculostatische therapie in een coma hepaticum overleed.

- a) 4 patiënten werden behandeld met een combinatie van PAS, INH, en Sm, 1 met PAS, INH en ETH, 1 met PAS, INH en PZA. Bij deze patiënten trad na relatief korte behandelingsduur een biochemische of klinische afwijking op.
- b) 2 patiënten werden na een inleidende behandeling met PAS, INH en Sm behandeld met een combinatie die ETH en in de laatste twee maanden voor het ontstaan van de afwijking ook PZA bevatte. 1 patiënt werd behandeld met PAS, INH en Sm aan welke combinatie de laatste twee maanden PZA was toegevoegd.
Deze patiënten kregen pas na lange behandelingsduur gestoorde leverfuncties.

Therapie, verloop van enkele laboratoriumbepalingen en het moment van de verrichte heparbiopsie worden schematisch voor elke patiënt in relatie tot de behandelingsduur weergegeven. Gevolgd door een korte samenvatting van de klinische gegevens, een beschrijving van het leverpunctaat en enkele gegevens over het verdere verloop.

PATIENT K. N.



*) ---- INH, ++++ PZA, xxxx PAS, oooo ETH.

Klinische gegevens: Geen subjectieve klachten, de lever was niet palpabel, bloedbeeld normaal, geen eosinofilie.

Beschrijving van het microscopisch onderzoek: Geen of nauwelijks afwijkingen, lichte levercelkernpolymorfie en een enkele dubbelkernige levercel.

Verloop: Na de leverbiopsie werd de behandeling nog 1 maand onveranderd voortgezet, de SGPT bleef verhoogd; geleidelijke daling van de SGPT trad op na staken van PAS resp. PZA; de behandeling met INH in combinatie met andere tuberculostatica werd voortgezet.

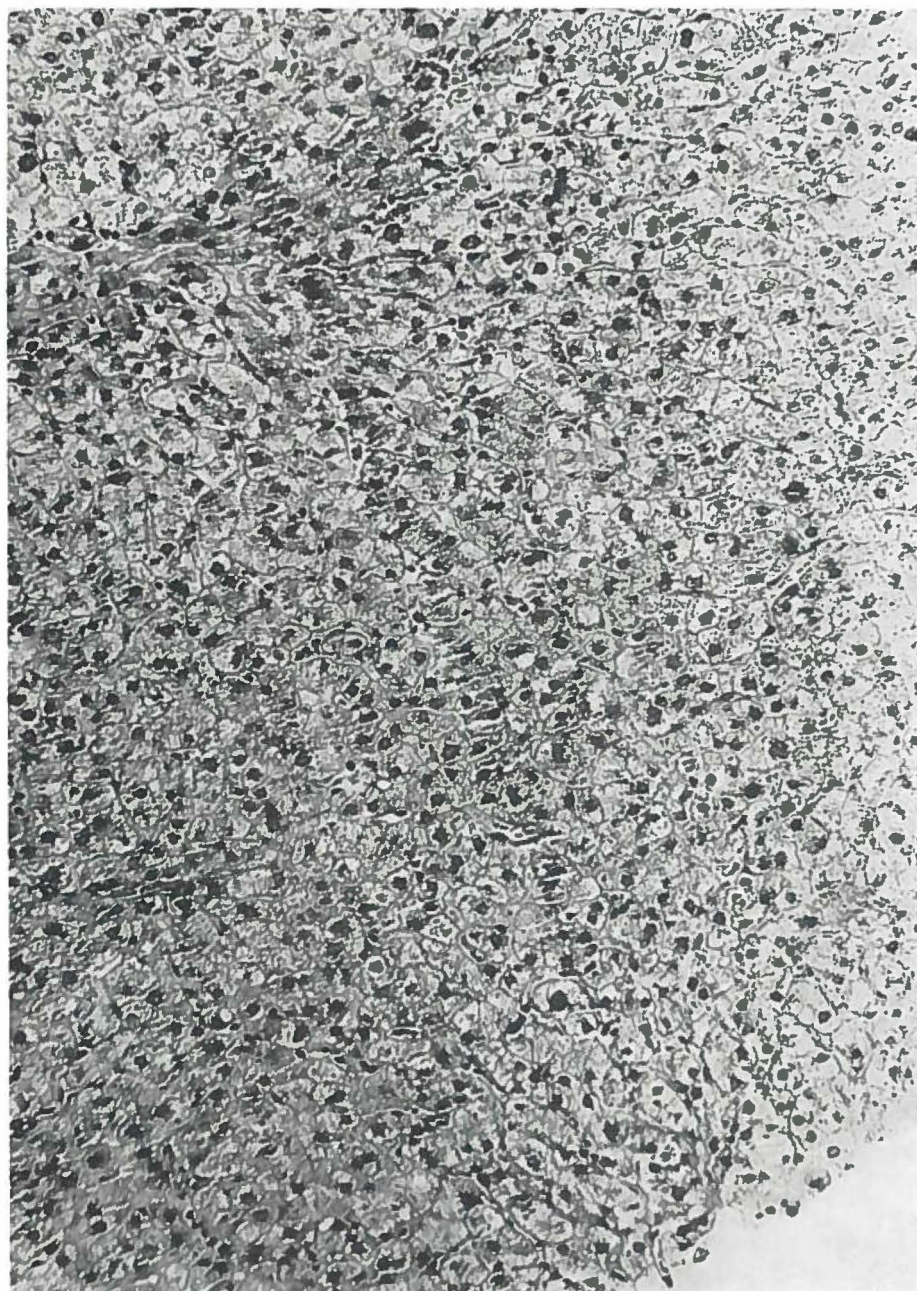
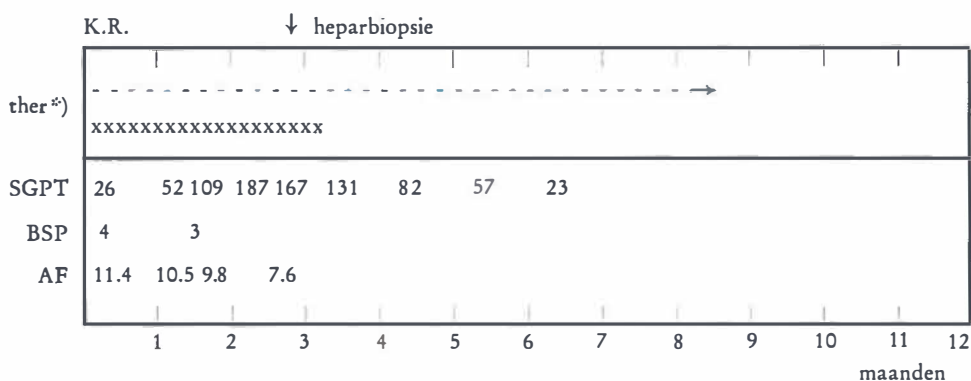


FOTO 1. Leverbiopsie van patiënt K. N., kleuring: H.E., vergroting 200 x.

PATIENT K. R.



*) ----- INH, +++++ PZA, xxxxx PAS, oooo ETH.

Klinische gegevens: Geen subjectieve klachten, de lever was niet palpabel, bloedbeeld normaal, geen eosinofilie.

Beschrijving van het microscopisch onderzoek: Vrij normaal leverweefsel, er is enige polymorfie van levercelkernen; er zijn enkele tweekernige levercellen. Plaatselijk een enkele gedegenererde levercel.

Verloop: Na de leverbiopsie werd de toediening van PAS gestaakt. Tijdens voortgezette behandeling met INH + andere tuberculostatika daalde de SGPT na 3 maanden tot normale waarden.

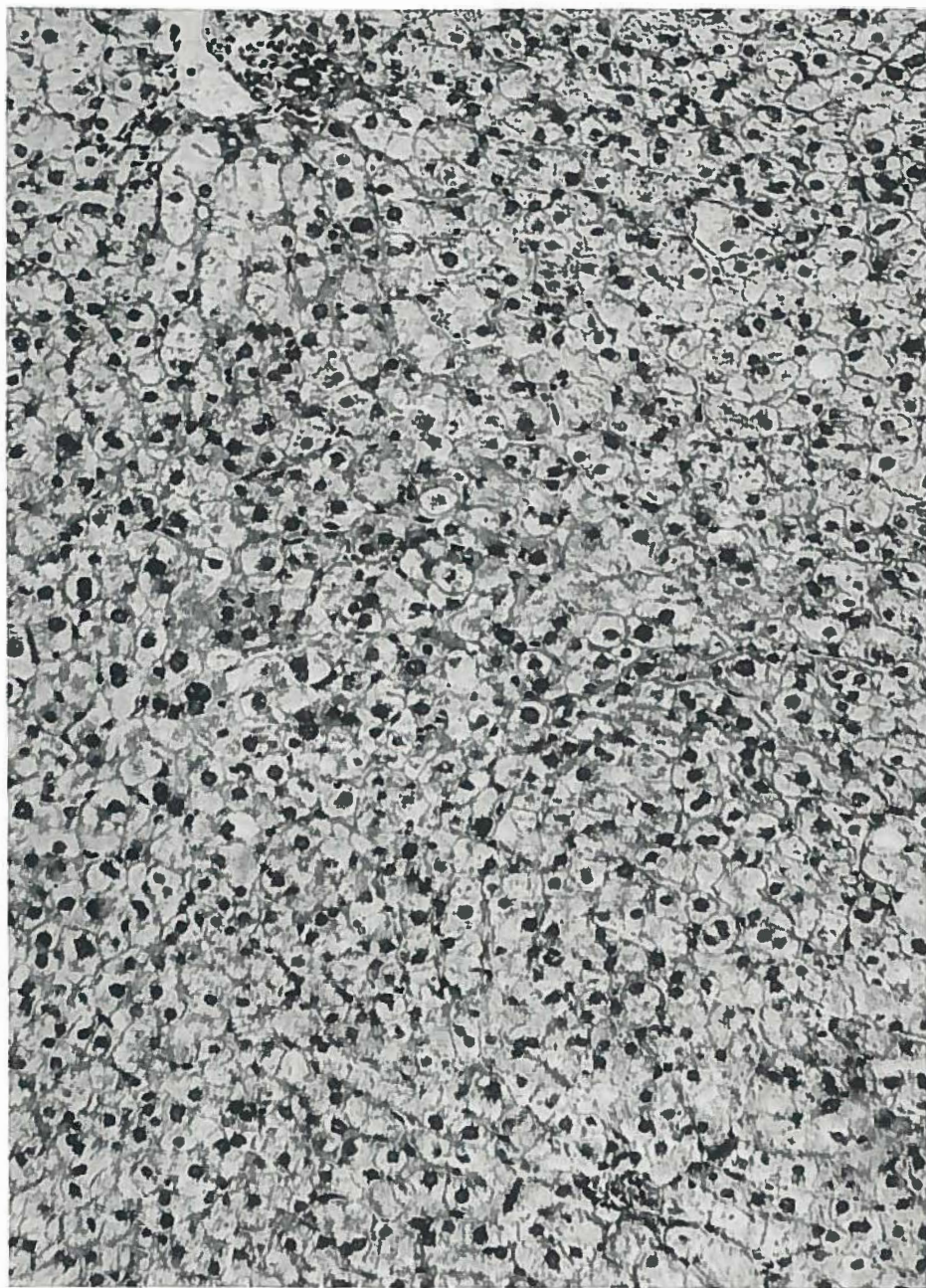
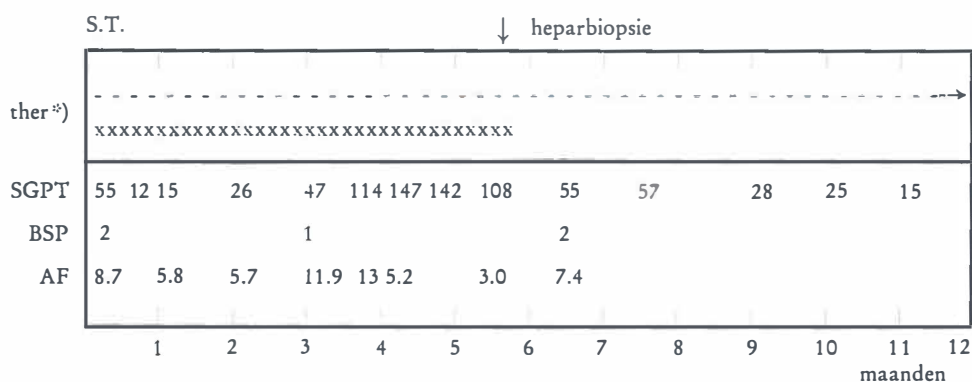


FOTO 2. Leverbiopsie van patiënt K. R., kleuring: H. E., vergroting 200 x.

PATIENT S. T.



^{7b)} - - - - INH, + + + + PZA, x x x x PAS, o o o o ETH.

Klinische gegevens: Geen subjectieve klachten, de lever was niet palpabel, bloedbeeld normaal, geen eosinofilie.

Beschrijving van het microscopisch onderzoek: Geen of nauwelijks afwijkingen, lichte levercelkernpolymorfie en een enkele dubbelkernige levercel.

Verloop: Na de leverbiopsie werd de toediening van PAS gestaakt, de toediening van INH werd tijdelijk gestaakt. De SGPT deelde in 3 maanden tot normale waarde.

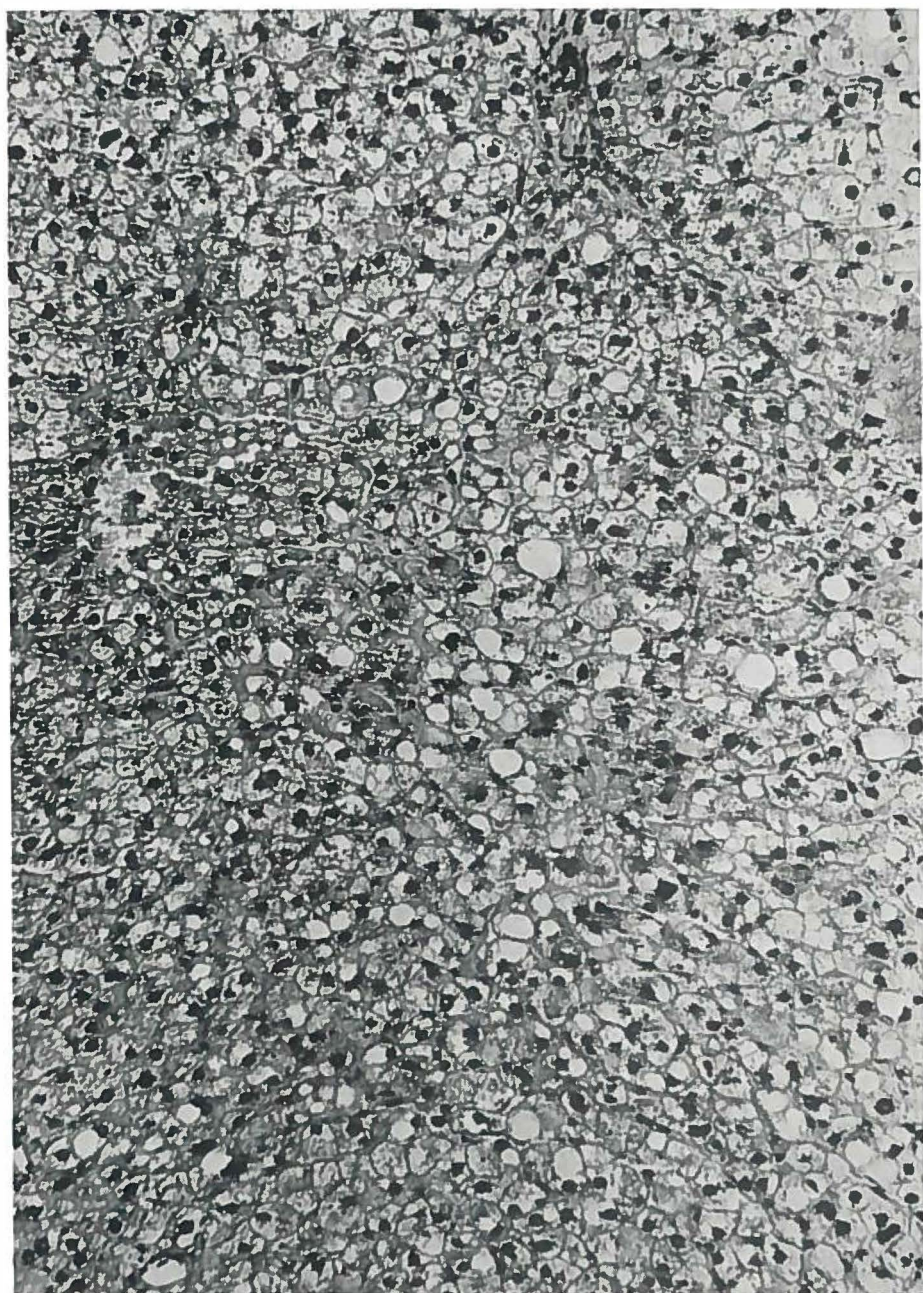
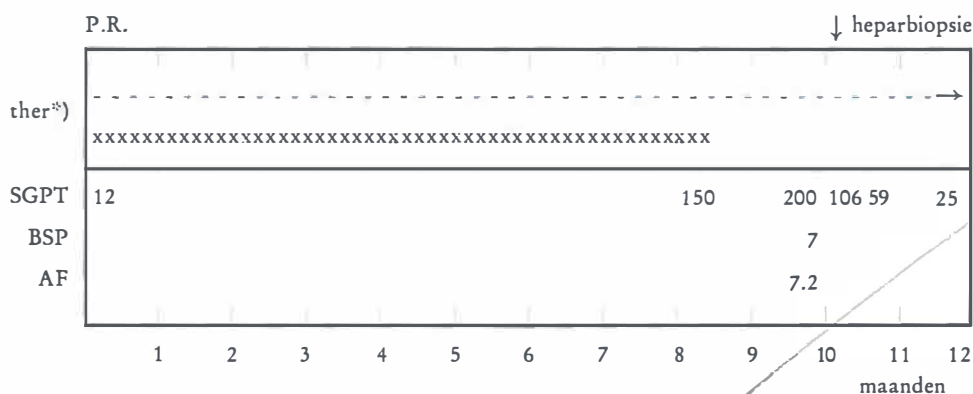


FOTO 3. Leverbiopsie van patiënt S. T., kleuring: H.E., vergroting 200 x.

PATIËNT P. R.



*) ----- INH, +++++ PZA, xxxxx PAS, ooooo ETH.

Klinische gegevens: Vage bovenbuiksklachten, lever niet palpabel, bloedbeeld normaal, lichte eosinofilie (6 % eos op 5200 leucocyten per mm³).

Beschrijving van het microscopisch onderzoek: Weinig afwijkende lever, wel forse kernpolymorfie en enkele tweekernige cellen.

Verloop: Na de leverbiopsie werd alle therapie tijdelijk gestaakt. De SGPT daalde in twee maanden tot normale waarde. De inmiddels hervatte toediening van INH had geen stijging van de SGPT tot gevolg.

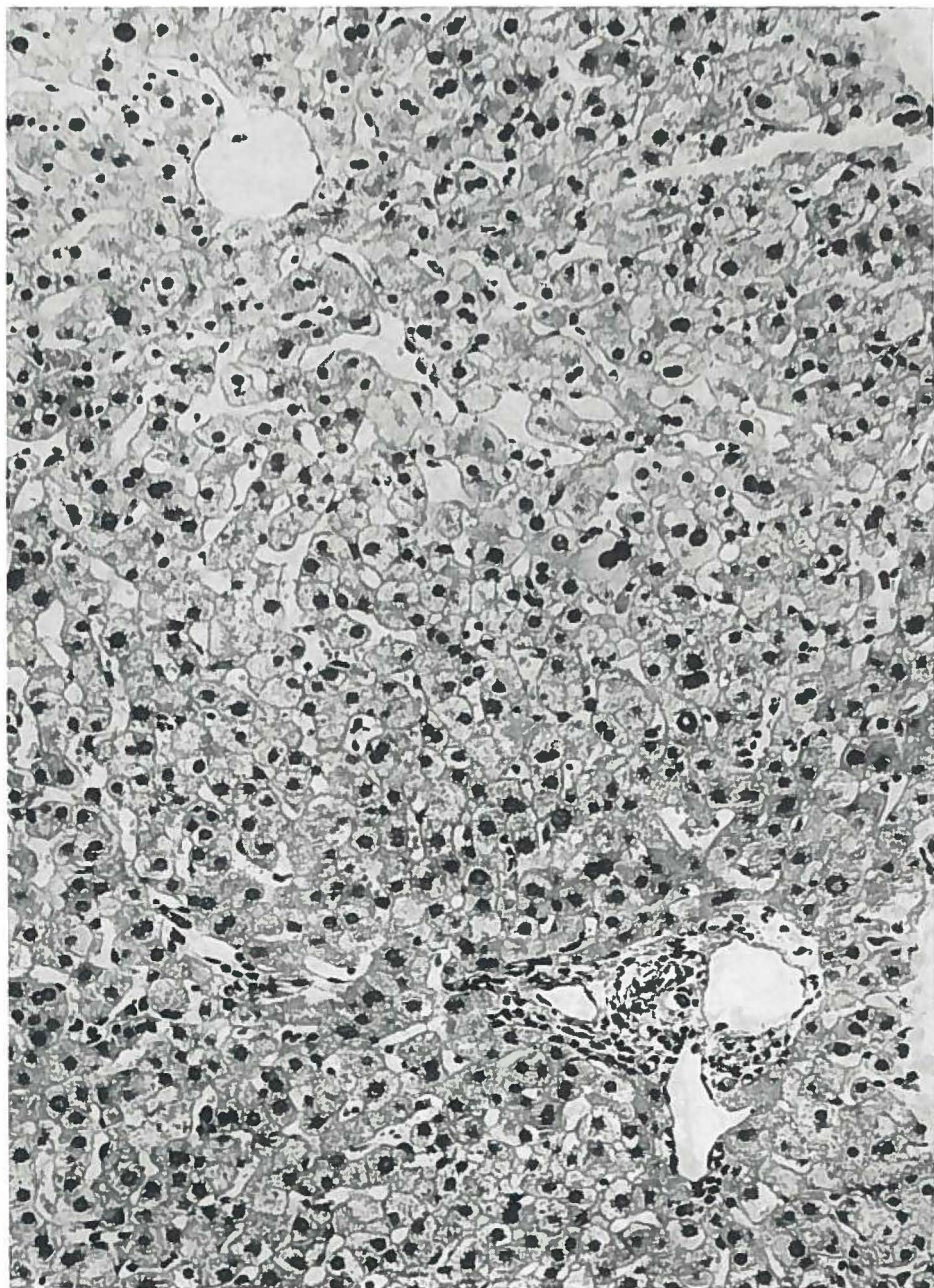
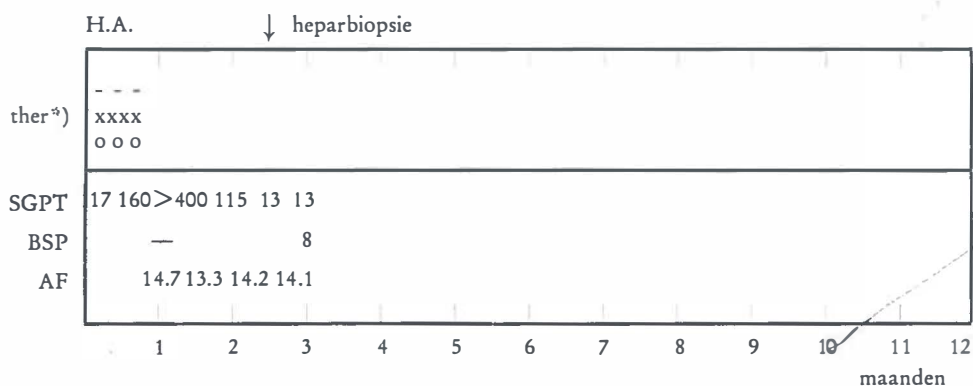


FOTO 4. Leverbiopsie van patiënt P. R., kleuring: H.E., vergroting 200 x.

PATIENT H. A.



*) --- INH, ++++ PZA, xxxx PAS, oooo ETH.

Klinische gegevens: Bovenbuiksklachten, vage pijn, misselijkheid en braken, koorts, fijnvlekkig exantheem, lever 2 à 3 vingerbreed onder de ribbeboog palpabel, geen eosinofilie. Redicief koorts en exantheem na toediening INH en PAS.

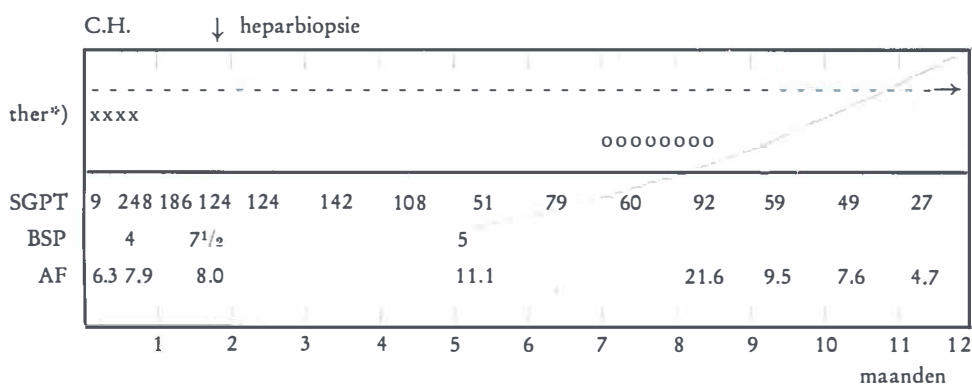
Beschrijving van het microscopisch onderzoek: Zeer kleine biopsie. Geen of nauwelijks afwijkingen. Lichte kernpolymorfie en enkele dubbel kernige levercellen.

Verloop: Na de leverbiopsie werd enkele malen vergeefs getracht de tuberculostatische therapie te hervatten, steeds trad een exantheem op. Zonder verder tuberculostatische therapie daalde de SGPT snel tot een normale waarde, de BSP-retentie was na 6 weken nog verhoogd.



FOTO 5. Leverbiopsie van patiënt H. A., kleuring: H.E., vergroting 200 x.

PATIENT C. H.



*) - - - - INH, + + + + PZA, xxxx PAS, ooooo ETH.

Klinische gegevens: Bovenbuiksklachten, geen koorts, exantheem, lever palpabel 2 vingerbreed onder de ribbeboog, geen eosinofilie. Recidief na toediening van een acetosal bevattend analgeticum (SGPT-stijging en exantheem vergezeld van thrombocytopenie).

Beschrijving van het microscopisch onderzoek: Vrij ernstige leververvetting, er is tevens enige parenchymbeschadiging (door vetstapeling?) zich uitend in een enkel rondcelinfiltraatje en polymorfie van levercelkernen.

Verloop: Na de leverbiopsie werd patiënt verder behandeld met INH. De SGPT bleef lang verhoogd en steeg weer tijdens een periode van behandeling met ETH tijdens welke periode ook klachten van miselijkheid optraden. De toediening van ETH werd gestaakt wegens het vinden van een verhoogde AF. Tijdens verdere behandeling met INH + andere tuberculostatica trad een daling van de SGPT tot een normale waarde in.

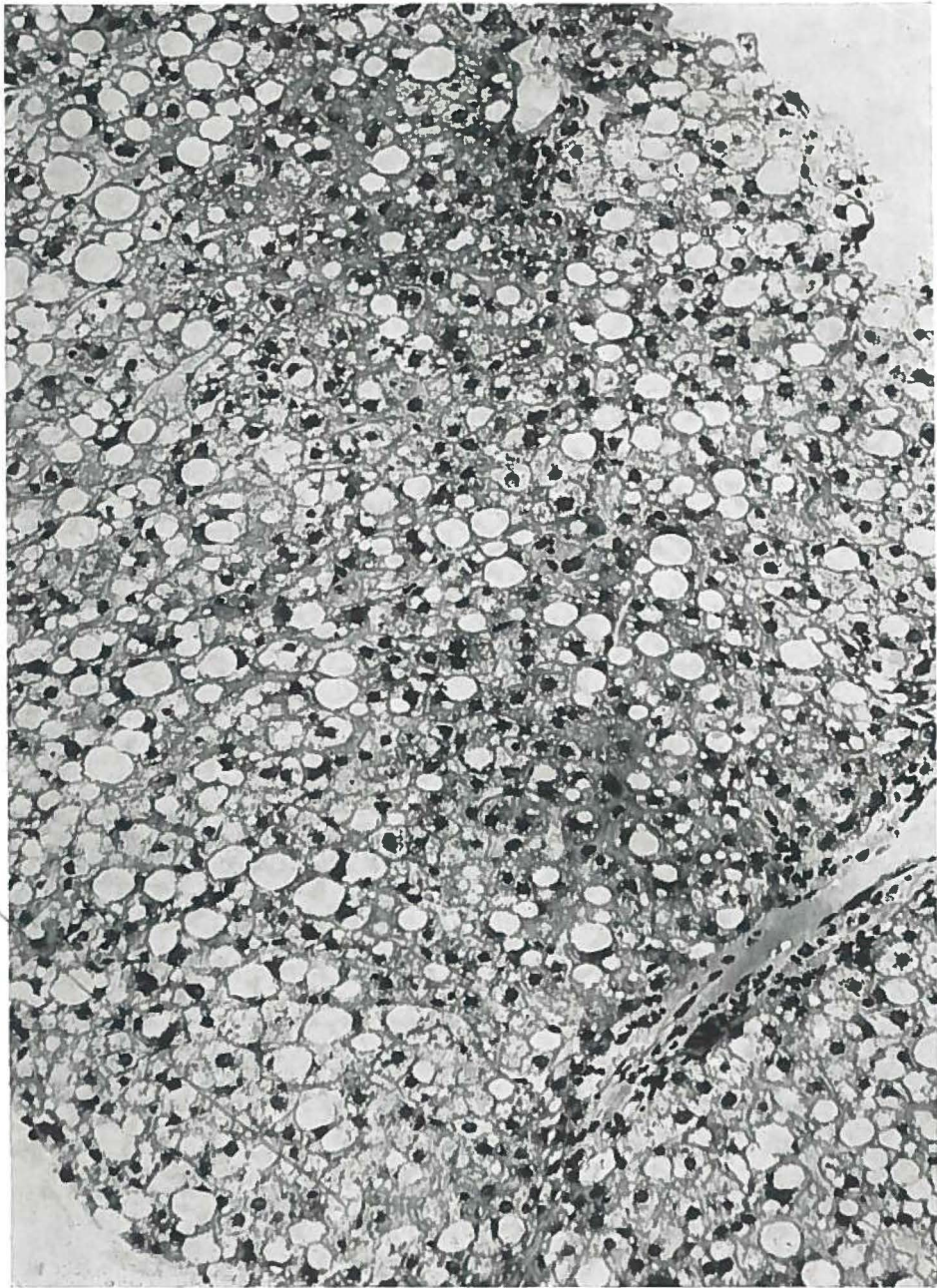
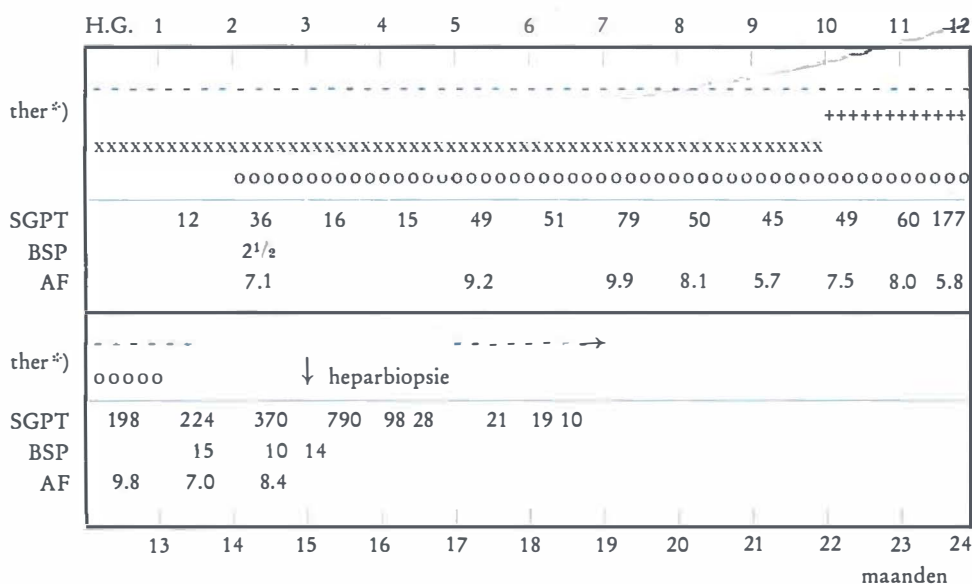


FOTO 6. Leverbiopsie van patiënt C. H., kleuring: H.E., vergroting 200 x.

PATIENT H. G.



*) - - - INH, ++++ PZA, xxxx PAS, oooo ETH.

Klinische gegevens: Subjectief geen duidelijke klachten, lever palpabel geweest sinds 7e maand van de behandeling, 2 à 3 vingerbreed onder ribbeboog, klinisch geen icterus, bloedbeeld normaal, geen eosinofilie.

Beschrijving van het microscopisch onderzoek: Ernstige leverafwijkingen. Haarden van celverval met veel lymfocytair infiltraat, ook haardsgewijs in meer normale levergedeelten. Flinke kern polymorfie en enkele gevacuoliseerde levercelkernen.

Verloop: 3 maanden na het staken van alle tuberculostatica daalde de SGPT tot normale waarde. Hervatting van de behandeling met INH had geen stijging tot gevolg.

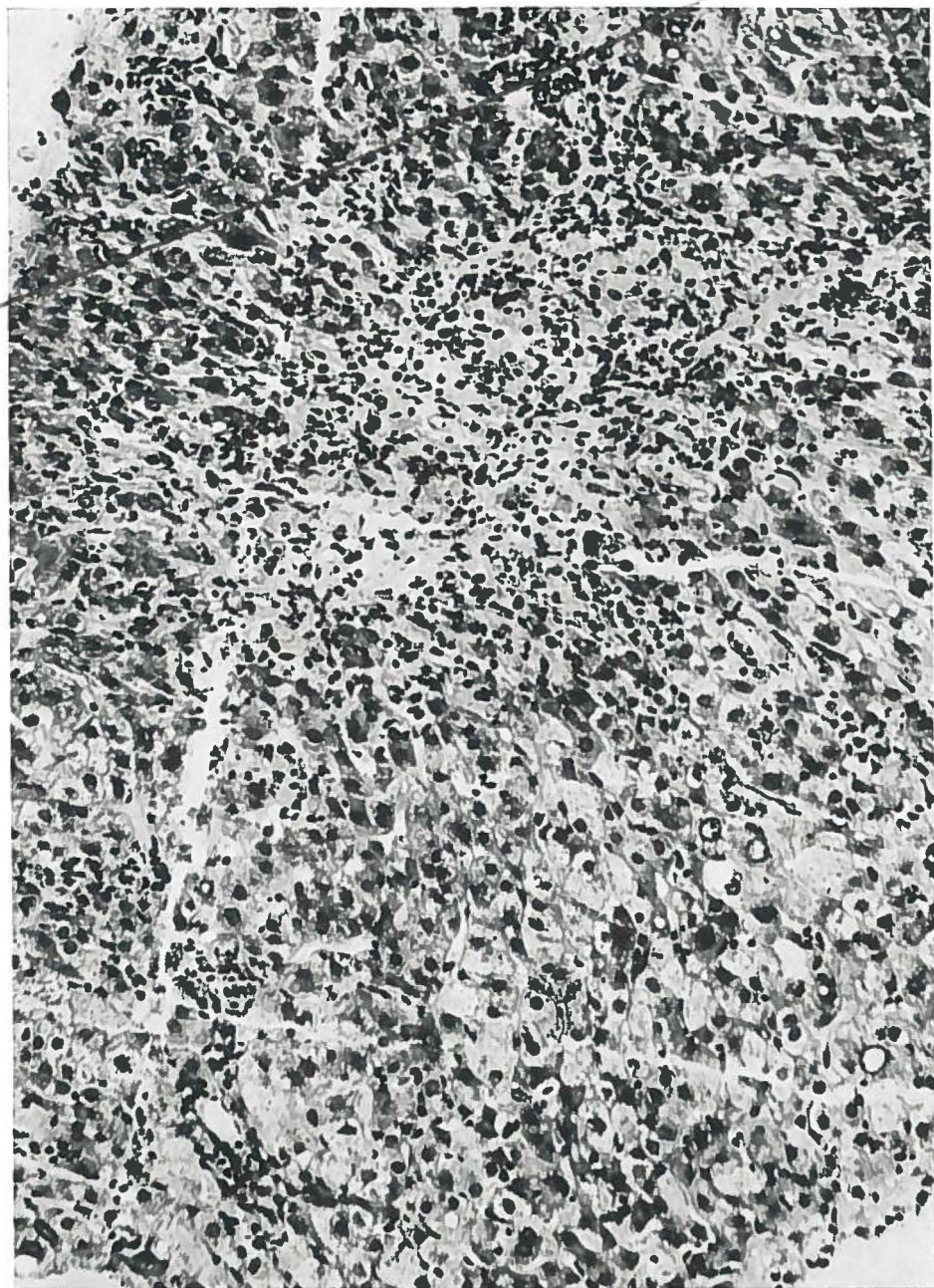
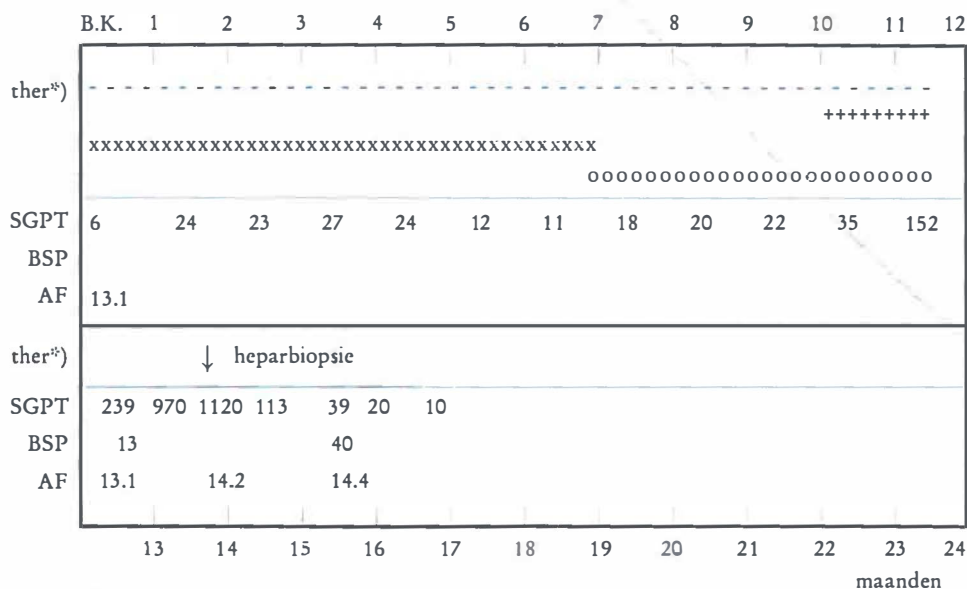


FOTO 7. Leverbiopsie van patiënt H. G., kleuring: H.E., vergroting 200 x.

PATIENT B. K.



*) - - - - INH, ++++ PZA, xxxx PAS, oooo ETH.

Klinische gegevens: Geen subjectieve klachten, lever niet palpabel, bloedbeeld geen bijzonderheden, geen eosinofilie, klinisch geen icterus.

Beschrijving van het microscopisch onderzoek: Vrij ernstige leverafwijkingen zich uitend in haarden van levercel verval met veel rondcelinfiltraat. Ook rondcelinfiltraat in hoopjes in het meer normale leverweefsel, voorts enkele gevacuoliseerde levercelkernen.

Verloop: 3 maanden na het staken van alle tuberculostatica daalde de SGPT tot normale waarde. De BSP-proef was nog sterk gestoord; de alkalische fosfatase licht gestoord.

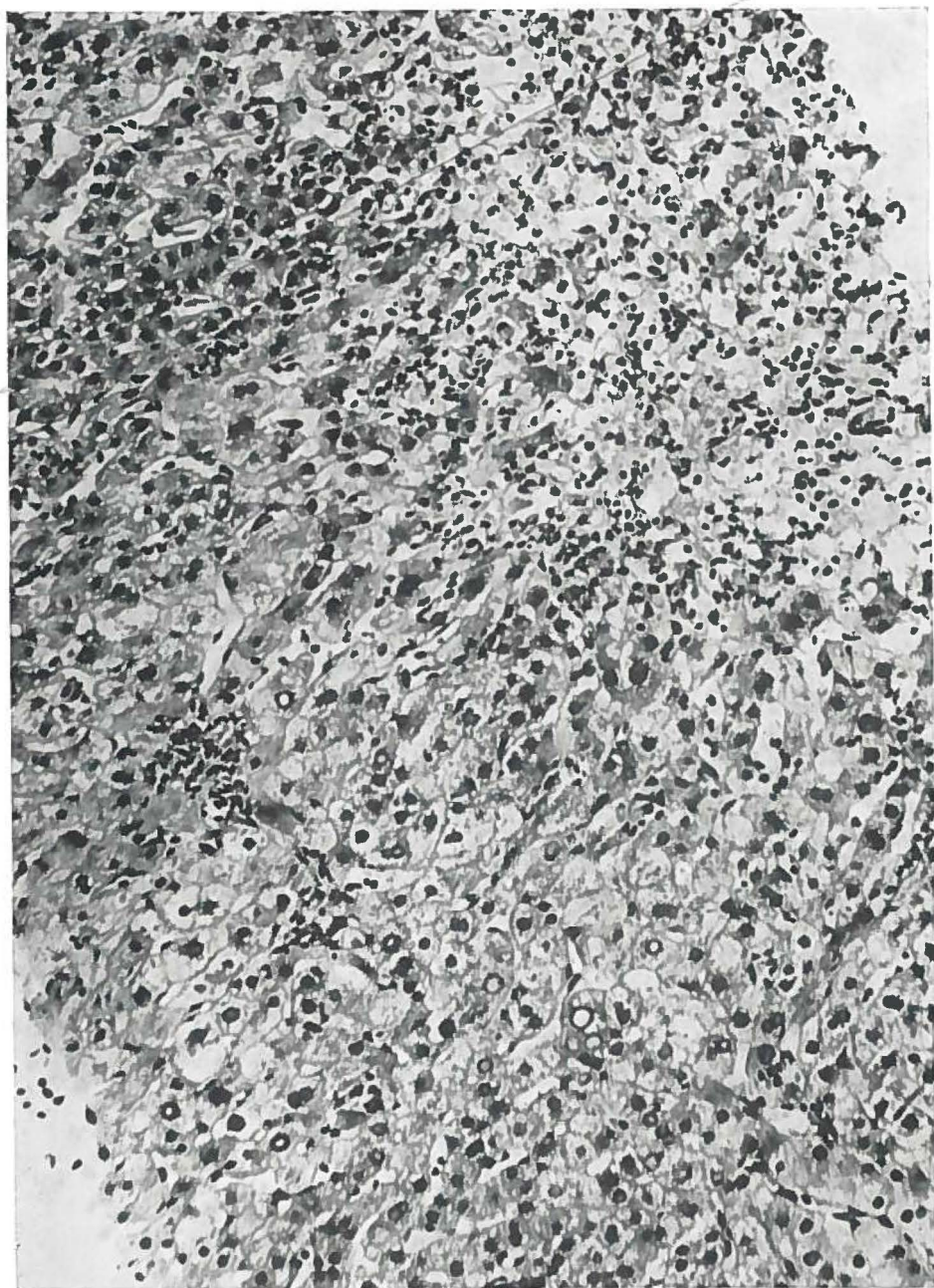
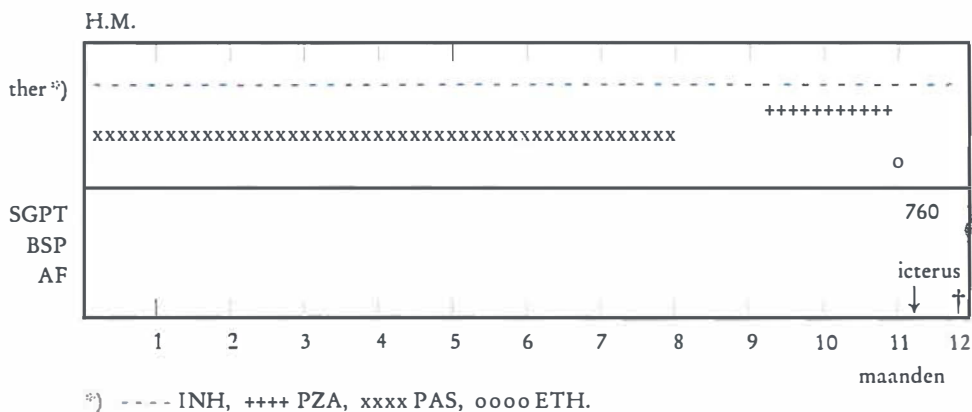


FOTO 8. Leverbiopsie van patiënt B. K., kleuring H.E., vergroting 200 x.

PATIENT H. M.



Klinische gegevens: Bovenbuiksklachten, icterus, coma hepaticum, anurie, aanvankelijk palpabele lever. Patiënt overleed 2 $\frac{1}{2}$ week na het ontstaan van de icterus.

Bij obductie: acute gele leveratrofie, gewicht van de lever 650 gram.

Beschrijving van het microscopisch onderzoek: Zeer ernstige celnecrose met rondcelinfiltraten, reeds beginnende bindweefselvorming en enige galgangproliferatie.

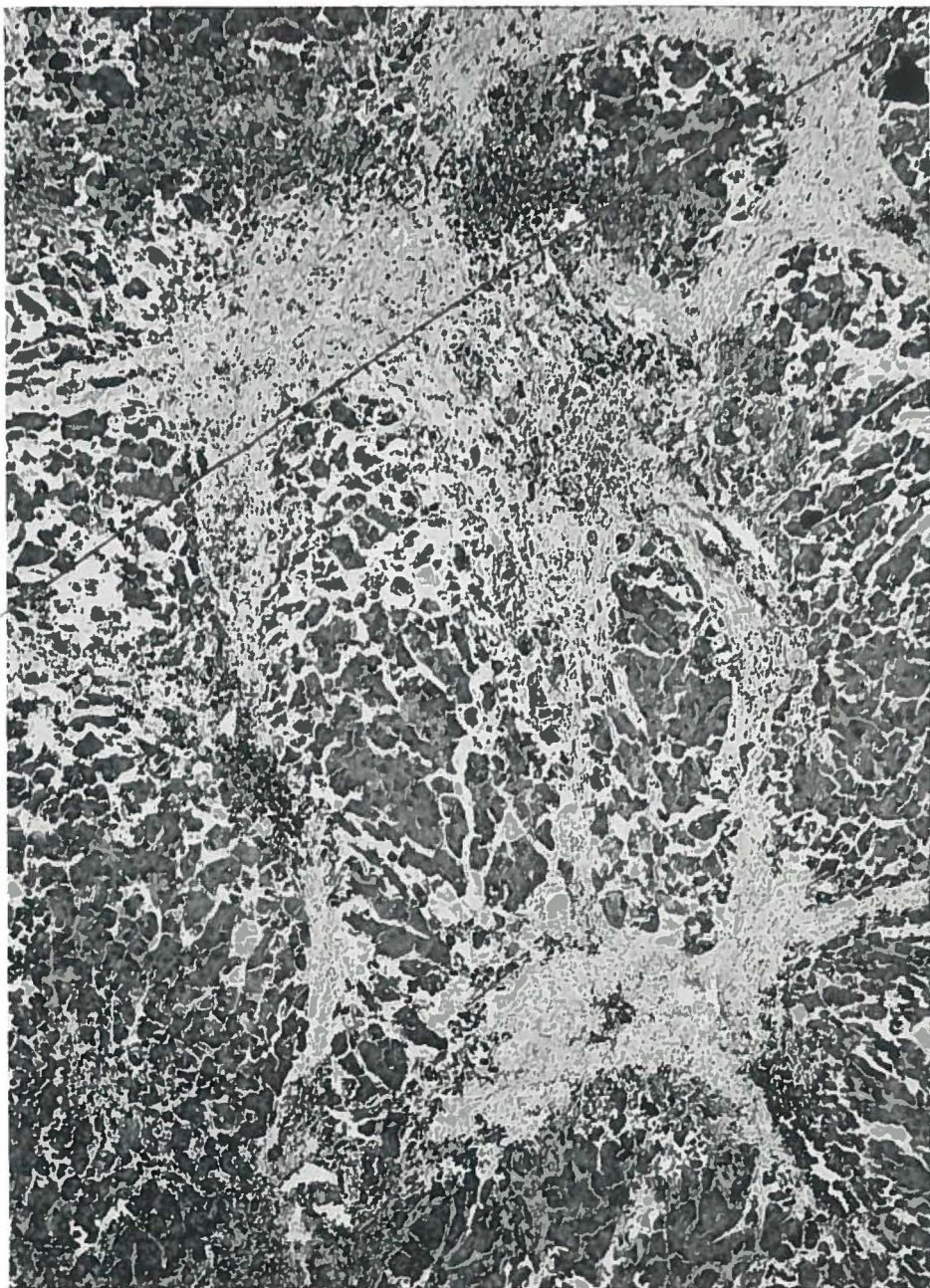


FOTO 9. Microscopisch beeld van de lever van patiënt H. M.,
kleuring H.E., vergroting 80 x.

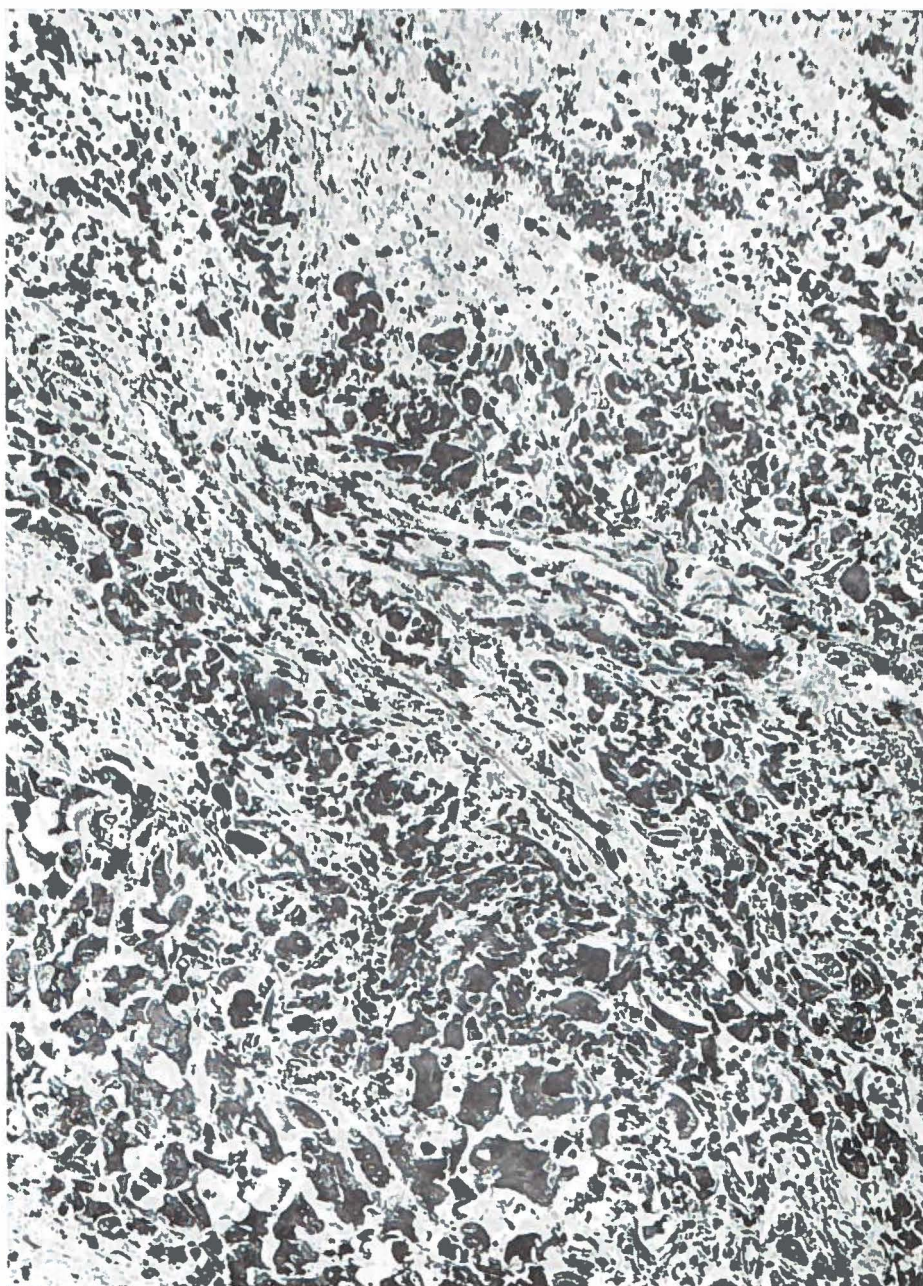


FOTO 10. Microscopisch beeld van de lever van patiënt H. M.,
kleuring H.E., vergroting 200 x.

Samenvatting: Een ernstige leverbeschadiging werd gevonden bij drie patiënten (H. G., B. K., H. M.), die omstreeks een jaar of langer behandeld werden met een combinatie van tuberculostatica, die in de maanden voorafgaand aan het vinden van de afwijking PZA bevatte; twee van de drie patiënten werden ook met ETH behandeld.

Klinisch werd het beeld bij twee patiënten (H. G. en B. K.) gekenmerkt door toenemende biochemische afwijkingen, ook na staken van de tuberculostatische therapie. Er traden geen verschijnselen van cholestase of icterus op. Het ziektebeloop, dat voor één andere patiënt (H. M.) fataal verliep, kenmerkte zich door plotseling optredende klachten gepaard met icterus, snel leidend tot coma hepaticum en overlijden na 18 dagen.

Bij de patiënten, die korter behandeld waren, werden geen ernstige leverbeschadigingen gevonden.

Het betreft vier patiënten (K. R., S. T., P. R. en C. H.) die met een combinatie van PAS, INH en Sm behandeld werden. De afwijkingen bleven bij 3 patiënten (K. R., S. T. en P. R.) beperkt tot kernpolymorfie van de levercellen en het optreden van tweekernige cellen. En bij één patiënt (K. R.) plaatselijk een degenererende levercel.

Bij een van deze patiënten (C. H.) werd wel een aanzienlijke mate van leververvetting aangetroffen, met daarnaast tekenen van parenchymbeschadiging in de vorm van een enkel rondcelinfiltraatje en polymorfie der levercelkernen. Voor de vervetting zijn speciaal bij deze patiënten, behalve de medicamenteuze behandeling, ook andere oorzakelijke factoren: ondervoeding, betrekkelijk uitgebreide tuberculose, aan te wijzen (zie blz. 90).

Bij deze patiënt bestond ook een kruisovergevoeligheid voor salicylverbindingen en een lichte thrombopenie; terwijl klinisch het beeld van een overgevoelighedsreactie voor geneesmiddelen werd waargenomen.

Ook bij de twee patiënten (K. N. en H. A.), die relatief kort met een combinatie van PAS + INH + PZA, resp. PAS + INH + ETH behandeld werden, werden geen ernstige afwijkingen in het leverpunctaat gevonden.

Bij patiënt H. A. bestond een klinisch duidelijke allergische geneesmiddelreactie die gepaard ging met duidelijke biochemische afwijkingen (zie ook tabel XX nr. 8).

Wat betreft het verloop van de opgetreden stoornissen bleek de SGPT bij 7 van de 8 patiënten na het staken van de behandeling binnen 3 maanden tot normale waarden te dalen. Het is niet duidelijk of het staken van de toediening van INH mede van invloed is geweest op het dalen van de SGPT bij de patiënten P. R., H. G. en B. K. In elk geval heeft hervatting van de behandeling met INH en andere tuberculostatica bij de patiënten P. R. en H. G. geen nieuwe stijging van de SGPT tot gevolg gehad.

Bij patiënt C. H. is de SGPT na het staken van de behandeling met PAS

lang verhoogd gebleven. Het oordeel over het verdere verloop is bemoeilijkt door een tussentijdse behandeling met ETH, welke opnieuw tot klachten en toename van de biochemische afwijkingen leidde. Na het staken van dit medicament daalde de SGPT binnen 3 maanden tot een normale waarde.

Discussie: De resultaten van het pathologisch-anatomisch onderzoek bij onze patiënten zonder allergische kenmerken geven slechts geringe afwijkingen aan de lever te zien.

Bij een van onze patiënten met wel duidelijk allergische verschijnselen werden in een leverpunctaat eveneens slechts geringe afwijkingen gevonden.

Bij een andere patiënt met allergische verschijnselen werd een duidelijke steatosis hepatis gevonden vergezeld van andere kenmerken van beschadiging.

Steatosis echter is een weinig kenmerkend beeld. Het is bij veel patiënten met onbehandelde tuberculose gevonden. Het is in dit geval niet uit te maken of de gevonden leverbeschadiging alleen maar het gevolg is van de leververvetting, dan wel dat beide het gevolg zijn van de toegepaste medicamenteuze behandeling. Ernstige beschadigingen van de lever ten gevolge van PAS worden in de literatuur alleen beschreven bij patiënten met allergische verschijnselen in de eerste weken van de behandeling (Alt, 1956; Veterans Administration Report, 1956; Hensler, 1957; Paine, 1958; Sleeper, 1960).

Bij onze twee patiënten, die wel ernstige afwijkingen vertoonden tijdens een behandeling met PAS, zijn er belangrijke argumenten om het tegelijkertijd toegediende PZA en eventueel ETH voor de gevonden leverbeschadiging verantwoordelijk te stellen.

Het pathologisch-anatomisch onderzoek van het leverbiopt van een patiënt met een SGPT-verhoging tengevolge van een behandeling met PAS, INH en PZA toont slechts geringe afwijkingen. Het is in dit geval niet aan te geven aan welk medicament het ontstaan van de afwijking zou moeten worden toegeschreven.

Het lijkt in elk geval ook wat betreft het microscopisch beeld van groot belang onderscheid te maken tussen de leverfunctiestoornissen bij patiënten met een klinische overgevoeligheidsreactie in de eerste weken van de behandeling en de patiënten met transaminaseverhoging zonder verdere aanwijzingen voor een gestoorde leverfunctie tijdens de behandeling met PAS, INH en Sm.

In de eerste groep, welke in de literatuur uitgebreid beschreven is, wijzen vele factoren in de richting van een allergische geneesmiddelreactie, resulterend in het beeld van een allergische intrahepatische cholestase (van het chloorpromazine type).

In de tweede groep worden weinig specifieke afwijkingen gevonden die

in verband gebracht zouden kunnen worden met een toxische beschadiging van de levercel.

Mogelijk is elektronenmicroscopisch onderzoek bij deze laatste in staat om (kleine) afwijkingen in de structuur van de levercellen aan te tonen (Popper, Schaffner, 1965).

Een uitvoerig microscopisch en elektronenmicroscopisch onderzoek van zoveel mogelijk gevallen van leverbeschadiging ten gevolge van tuberculostatica lijkt noodzakelijk. Enerzijds ter controle van het verloop van de opgetreden afwijking, waarvan de gevolgen nog onvoldoende bestudeerd zijn. Anderzijds, speciaal wat betreft het elektronenmicroscopisch onderzoek, ter verkrijging van een dieper inzicht in het mechanisme dat aan de leverbeschadiging ten grondslag ligt.

ALGEMENE BESCHOUWING

Aan het slot van hoofdstuk II is in het kort aangegeven met welke factoren bij het beoordelen van een leverbeschadiging tijdens de medicamenteuze behandeling van tuberculosepatiënten rekening gehouden dient te worden.

In de volgende paragrafen wordt achtereenvolgens de invloed besproken van:

- a) de tuberculose
- b) te voren bestaande leverziekten
- c) virushepatitis

In de laatste paragraaf volgt een korte beschouwing over mogelijke invloed van genetische factoren tijdens de tuberculostatische therapie. In verband daarmee wordt de mogelijke invloed van INH bij het optreden van leverbeschadigingen besproken.

a) *Tuberculose*

De invloed van tuberculose op de lever is door talrijke onderzoekers bestudeerd.

In een pathologisch-anatomisch en chemisch onderzoek werd in de levers van geobduceerde tuberculosepatiënten een 2 x zo hoog vetgehalte gevonden als in de levers van patiënten die aan andere ziekten hadden geleden (Knüchel, 1952).

In een microscopisch anatomisch onderzoek vond Prinz (1958) bij het bestuderen van 1400 leverpunctaten van tuberculosepatiënten in 19 % van de gevallen steatosis hepatis.

Laboratoriumonderzoek wijst in een betrekkelijk hoog percentage van de onderzochte patiënten op gestoorde samenstelling van de eiwitten (Urban en Bahr, 1961), zich o.a. uitend in een verhoogde thymoltroebeling en een laag albumine en hoog globuline gehalte van het serum. Knüchel (1952) vond een correlatie tussen de gestoorde uitvlokkingsreacties en de mate van steatosis bij tuberculosepatiënten. Het blijft in deze gevallen de vraag of de gevonden leververvetting het directe gevolg is van de tuberculose.

Waarschijnlijk spelen andere factoren als voedingstoestand, vitamine deficiëntie e.d. een rol (Müller, 1959).

Laboratoriumonderzoek met behulp van enzymbepalingen van groepen onbehandelde tuberculosepatiënten geeft eveneens in een aantal gevallen leverfunctiestoornissen te zien. (Audrin en Routier, 1960; Vuillemoz en Favez, 1965; Öckerman en Ryde, 1968). Door uitsluiting van andere

mogelijke oorzaken maken deze onderzoekers aannemelijk dat in een aantal gevallen een verhoogde serum-enzymactiviteit het gevolg is van het bestaande tuberculeuze proces.

Ook in ons eigen onderzoek werd bij enkele tevoren nog niet met tuberculostatica behandelde patiënten op het tijdstip van opname een verhoogde SGPT gevonden (zie blz. 18).

Men moet dus rekening houden met de mogelijkheid dat de bestaande tuberculose tot deze SGPT-verhoging heeft bijgedragen.

In hoeverre de door sommige onderzoekers in leverpunctaten gevonden granulomateuze procesjes, die wel als uiting van hematogene uitzaaiing worden opgevat (Haex, 1955), aanleiding kunnen geven tot leverfunctiestoornissen is niet bekend.

b) *Andere tevoren bestaande leverziekten*

De invloed van reeds tevoren bestaande leverafwijkingen die niet direct met de tuberculose verband houden, verdient eveneens nadere beschouwing.

Naast de mogelijke gevolgen van een galsteenlijden, doorgemaakte virushepatitis, cardiale levercirrhose en dergelijke is in een aantal gevallen het bestaan van een alcohol cirrhose van belang. De anamnese, het klinische en laboratoriumonderzoek zal in de meeste gevallen deze factoren kunnen aanwijzen.

Bijzondere vermelding verdient de combinatie van alcoholische leverbeschadiging met tuberculose. Vulliemoz (1965) beschrijft in zijn onderzoek het verloop van de behandeling van een groep alcoholici met tuberculose; zij werden behandeld met verschillende combinaties van PAS, PZA, ETH en andere tuberculostatica. Er trad in de loop van deze behandeling in de meeste gevallen een verbetering op in de gestoorde leverfuncties. Hiervoor kunnen zowel vermindering van alcoholgebruik, betere voedings-toestand, als genezing van tuberculose een verklaring geven. In enkele, vooral Amerikaanse, publicaties valt echter op dat een aantal van de dodelijk verlopende leverbeschadigingen die aan PZA werden toegeschreven, juist alcoholici betrof (zie tabel III).

c) *Virus hepatitis*

De grootste problemen bij de leverfunctiecontrole van een medicamenteuze behandeling worden gevormd door de mogelijkheid van een complicerende virus hepatitis, met name in die gevallen van medicamenteuze leverbeschadiging die klinisch en path. anatomisch niet van een virus hepatitis te onderscheiden zijn (zoals bij PZA en ETH; zie blz. 8 en 9).

In een deel van de klassieke publicaties omtrent icterus tijdens parenterale therapie, hebben gevallen van serum hepatitis waarschijnlijk een belang-

rijke rol gespeeld; bij medicamenteuze leverbeschadigingen ten gevolge van andere, per oraal toegediende, medicamenten die eveneens onder het beeld van een virushepatitis verlopen, is het opvallende verband tussen de toediening van het betreffende medicament en de ontstane afwijking voldoende duidelijk gebleken om een causale relatie aan te nemen.

Een voorbeeld van een dergelijke klinisch zeer waarschijnlijke relatie tussen medicament en hepatitis vormt de door Popper uitvoerig bestudeerde leverbeschadiging tengevolge van iproniazide (Babior en Davidson, 1966).

Op dezelfde wijze is het verband tussen de toediening van PZA, resp. ETH en het ontstaan van leverbeschadigingen eveneens zodanig, dat een causale relatie aangenomen mag worden. (Klatskin, 1963; Conn, 1964).

Bij ons onderzoek werden hiervoor twee argumenten gevonden, ten eerste: verschillen in frekwentie waarin de transaminase-stijgingen gevonden werden, in relatie tot de combinaties van medicamenten waarmee de groepen patiënten behandeld waren; ten tweede: het geheel ontbreken van klinische icterusgevallen tijdens de gehele periode van het onderzoek.

Met het toenemend inzicht in de ontstaanswijze en voorkoming van serumhepatitis is de frekwentie van deze ziekte gedaald en vormt daardoor een minder groot probleem dan vroeger het geval is geweest bij de bestudering van de medicamenteuze leverbeschadiging.

Anderzijds wordt de mogelijkheid van het activeren van een latente virusinfectie onder invloed van bepaalde medicamenten genoemd (Affolter, 1965) en brengen publicaties omtrent het subklinisch en anicterisch verlopen van hepatitis infectiosa in besloten gemeenschappen een belangrijke factor onzekerheid, die pas kan worden weggelaten als het mogelijk is om een infectie met hepatitis virus in het laboratorium uit te sluiten (Krugman, 1960; Morrison, 1962; Eymers, 1962; geciteerd in het Rapport inzake hepatitis infectiosa van de Gezondheidsraad, 1963).

Bij een dergelijke endemische hepatitis zoals door Krugman (1960) in een tehuis voor geestelijk gestoorde kinderen beschreven, behoeft slechts in 1 van de 12 gevallen een klinisch duidelijke icterus op te treden.

Wat ons onderzoek betreft maakt het geheel afwezig zijn van klinische icterusgevallen onder alle in het sanatorium behandelde patiënten tijdens de periode van onderzoek, in aanmerking genomen de grote aantallen patiënten met verhoogde transaminase waarden, het bestaan van een grotendeels anicterisch verlopende endemische hepatitis in deze gemeenschap weinig waarschijnlijk.

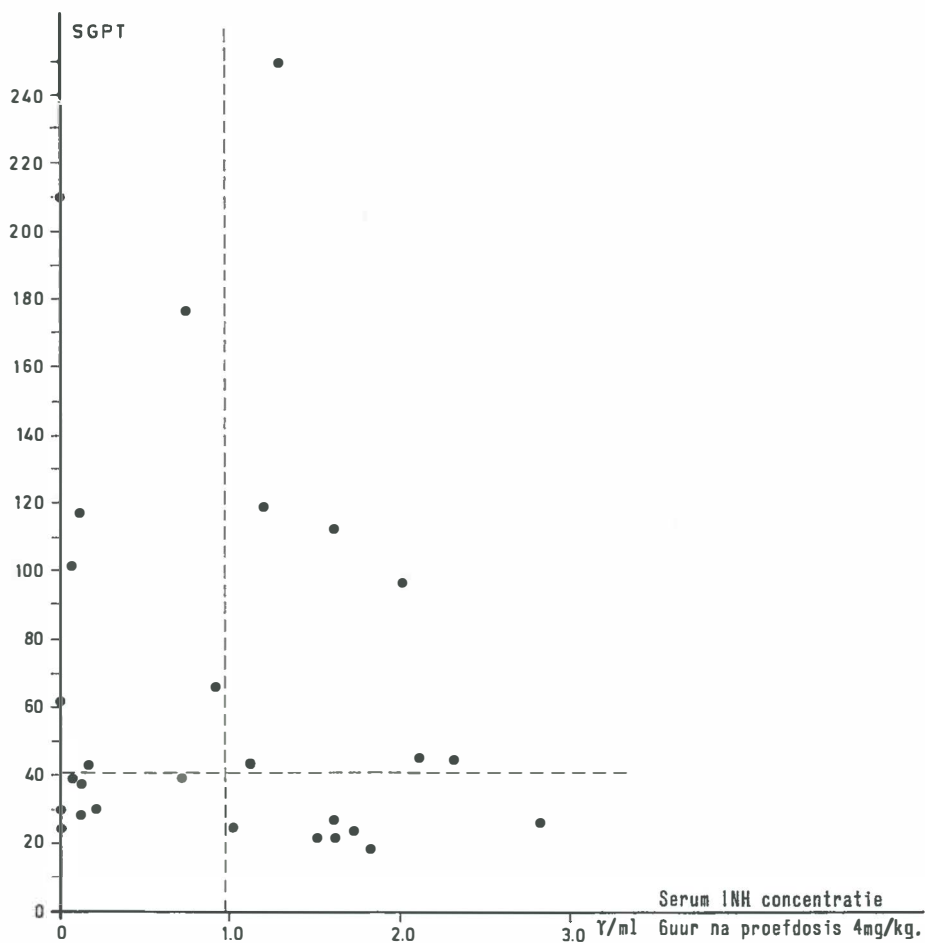
Pharmaco-genetische factoren en mogelijke invloed van INH

Behalve toxische, allergische of infectieuze beschadigingen vermelden enkele onderzoekers de mogelijkheid dat genetische factoren bij het optreden van leverbeschadigingen een rol spelen. Door een genetisch bepaald defect zou de afbraak of uitscheiding van een medicament gestoord kunnen zijn. Een voorbeeld van grote individuele verschillen in de biotransforma-

tie van een geneesmiddel wordt gegeven in de acetylering van INH, die waarschijnlijk grotendeels in de lever plaats vindt. (De Graaff, 1965).

Het optreden van medicamenteuze hepatitis wordt door Affolter (1965) in verband gebracht met op dergelijke wijze erfelijk bepaalde factoren.

In dit verband werd bij onze onderzoeken tijdens een behandeling met de combinatie PAS, INH en Sm nagegaan of er een verband tussen de hoogte van de SGPT en de acetyleringssnelheid van INH gevonden kon worden. Fig. 18 toont de acetyleringssnelheid bij 28 patiënten van het



Figuur 18. Relatie tussen hoogste SGPT tijdens 3 maanden behandeling met PAS, INH, Sm en serum INH-spiegel, 6 uur na proefdosis van 4 mg per kg lichaamsgewicht, bij 28 patiënten.

eerste PAS-onderzoek in relatie tot de hoogst gevonden SGPT. De acetyleringssnelheid wordt hierbij aangegeven door de Serum-INH-spiegel 6 uur na toediening van een proefdosis. Lage INH-waarden wijzen op een hoge acetyleringsactiviteit.

In dit eenvoudige onderzoek bleek van een dergelijke correlatie geen sprake te zijn.

INH

In ons onderzoek is de rol, die INH zou kunnen spelen bij het optreden van leverbeschadiging verder buiten beschouwing gelaten, aangezien dit medicament in principe aan al onze patiënten werd toegediend. Bij enkele patiënten echter met ernstige afwijkingen werd ook de INH-toediening gestaakt. Namelijk bij twee patiënten met ernstige gecombineerde allergie voor PAS, INH en Sm permanent; bij twee patiënten met een ernstige hepatitis (H. G. en B.K., blz. 80 en 82) waarbij een combinatie met ETH en PZA een rol speelde, werd INH tijdelijk gestaakt, omdat het mogelijk leek, dat het hoge SGPT-niveau werd onderhouden door de na het staken van PZA, ETH of PAS overblijvende therapie.

In deze twee gevallen trad na het staken van INH een daling van de SGPT in. Na het klinisch-chemisch herstel van de leverfuncties werd een van deze patiënten (H. G.), zonder dat zich een recidief van de leverstoornis voordeed, met INH verder behandeld.

De rol die door INH in de toegediende medicamentcombinaties gespeeld wordt bij het veroorzaken van leverbeschadiging lijkt niet van grote betekenis.

In een groot aantal gepubliceerde gevallen van overgevoeligheid met hepatitis ten gevolge van INH speelt een gelijktijdig bestaande overgevoeligheid voor PAS een rol (zie blz. 4).

Er blijven in de literatuur enkele publicaties over, waarin duidelijke gevallen van hepatitis ten gevolge van INH beschreven worden (zie blz. 5). Het aantal is gering.

SAMENVATTING

In dit proefschrift worden de resultaten beschreven van een geregelde leverfunctiecontrole bij tuberculosepatiënten, die in het sanatorium met tuberculostatica behandeld werden.

Doel van het onderzoek is na te gaan of met behulp van geregelde bepaling van serum transaminasen het optreden van ernstige medicamenteuze leverbeschadiging kan worden voorkomen.

Op grond van literatuurgegevens werd dit onderzoek verricht bij alle patiënten, die met Pyrazinamide (PZA) of Ethionamide (ETH) behandeld werden. Mede op grond van de gevonden afwijkingen werd het onderzoek uitgebreid tot enkele groepen patiënten, die met para-aminosalicylzuur (PAS) behandeld werden.

In het eerste hoofdstuk wordt een overzicht gegeven van de literatuur. Achtereenvolgens wordt besproken wat er in de literatuur bekend is omtrent het optreden van leverbeschadiging tengevolge van de behandeling met para-aminosalicylzuur (PAS), isonicotinezuurhydrazide (INH), pyrazinamide (PZA) en ethionamide (ETH).

Het hoofdstuk bevat literatuuroverzichten van de publicaties betreffende icterus tengevolge van INH, icterus tengevolge van PZA in relatie tot de toegediende dosis, leverfunctiestoornissen tengevolge van PZA, transaminasebepalingen bij behandeling met PZA, letaal verlopen gevallen tengevolge van PZA en icterus en leverbeschadiging tengevolge van ETH.

In het tweede hoofdstuk wordt een overzicht gegeven van de verschillende vormen van medicamenteuze leverbeschadiging. Hierbij werd gebruik gemaakt van het schema zoals door Schaffner, Sherlock en andere gegeven wordt.

Onderscheiden worden een hepatocellulaire vorm en een cholestatische vorm. De hepatocellulaire vorm wordt onderverdeeld in een directe toxische beschadiging (zoals tengevolge van fosfor e.d.) en een op virus hepatitis gelijkende vorm (hepatitis type).

De cholestatische vorm wordt onderscheiden in het type van de allergische intrahepatische cholestase (chloorpromazine type) en het type van de niet allergische cholestase (steroïd type). In gevallen van medicamenteuze icterus kunnen nog andere vormen worden onderscheiden o.a. tengevolge van hemolyse.

Aan het slot van het hoofdstuk wordt de nadruk gelegd op het belang van het tijdig herkennen van de nog niet icterische vormen van leverbeschadiging in verband met de prognose.

In het derde hoofdstuk worden de transaminasen besproken.

De betekenis, bepalingsmethode, definitie van eenheden en een uitvoerige beschrijving van de voor de gegevens in dit proefschrift gebruikte kleurreactie, gebaseerd op het principe van Reitman en Frankel, worden behandeld.

Aan het eind van dit hoofdstuk worden de resultaten van een eigen onderzoek naar de normaalwaarden besproken. Hiertoe werden drie reeksen bepalingen verricht:

1. 20 bepalingen bij gezonde proefpersonen,
2. 101 bepalingen verricht bij de keuring van donoren voor de bloedtransfusiedienst,
3. 91 bepalingen verricht bij achtereenvolgens opgenomen patiënten op het tijdstip van opname in het sanatorium.

In Hoofdstuk IV wordt een indeling gegeven van het onderzoek naar het optreden van leverbeschadigende bijwerkingen van tuberculostatica in het verloop van de behandeling met deze medicamenten.

Het *eerste* gedeelte omvat een retrospectieve bestudering van de verrichte transaminasebepalingen bij 457 patiënten. Er wordt een overzicht gegeven van de wijze waarop werd getracht in de sterk uiteenlopende combinaties van tuberculostatica een inzicht te krijgen in de leverbeschadigende werking van PZA, ETH en PAS.

Het *tweede* gedeelte beschrijft een tweetal prospectieve onderzoeken waarvan één bij een groep van 30 patiënten waarbij het verloop van de SGPT vanaf het begin van de behandeling met een combinatie van PAS, INH en Sm werd vervolgd. Het tweede onderzoek werd verricht bij een groep van 24 patiënten waarbij een intensief onderzoek werd ingesteld naar het verloop van SGPT, SGOT, LDH, alkalische fosfatase, thymol-troebeling, bilirubinegehalte, thrombotest, eiwitspectrum en BSP als parameters voor het optreden van leverbeschadiging tijdens de eerste drie maanden van een behandeling met de combinatie PAS, INH en Sm. Hiernaast werd het verloop van het aantal eosinofiele granulocyten bij de nuchtere patiënt, het leucocytaantal, thrombocytenaantal en een proef op albumen in de urine gecontroleerd, teneinde mogelijke allergische factoren op het spoor te komen.

Het *derde* gedeelte omvat een pathologisch-anatomisch onderzoek van de leverbiopten van 8 patiënten met gestoorde leverfunctieproeven en de gegevens van de obductie van een overleden patiënt.

In de hoofdstukken V, VI en VII worden de resultaten van het retrospectieve onderzoek behandeld.

Gevonden werd, zowel voor PZA als voor ETH in hoofdstuk V, resp. VI, dat het aantal verhoogde SGPT-waarden aan het eind van de behandeling niet toeneemt bij langere behandelingsduur en dat PZA in combinaties met PAS significant meer verhoogde SGPT-waarden tengevolge heeft, dan in combinaties die geen PAS bevatten.

Een dergelijk verschil in het optreden van verhoogde SGPT-waarden

kon tussen combinaties van ETH met en zonder PAS niet worden aangetoond. Combinaties van PZA met ETH geven een groter aantal verhoogde SGPT-waarden, dan combinaties die PZA of ETH in combinatie met andere tuberculostatica bevatten. Deze verschillen zijn in de bewerkte aantallen niet significant.

De gevonden frekwentie van SGPT-stijgingen boven 50 E, was voor PZA in combinaties zonder PAS of ETH $11\frac{1}{2}\%$ (hoofdstuk V), voor ETH in combinaties zonder PAS of PZA 16% (hoofdstuk VI).

Bij vergelijking met gegevens uit de literatuur wat betreft de behandeling met PZA bevattende combinaties van medicamenten, blijken met behulp van het verrichte SGPT-onderzoek meer leverbeschadigingen gevonden te worden dan in de meeste publicaties die van andere leverfunctieproeven gebruik maakten. Er wordt een goede overeenstemming gevonden met de resultaten in de meest vergelijkbare en goed gedocumenteerde studie van Morrissey en Rubin. Deze vonden 17 patiënten met verhoogde transaminase op 95 patiënten; in ons onderzoek bedroeg de frekwentie 13 op 76 patiënten.

Wat betreft de onderlinge combinaties van PZA met ETH werden geen goed vergelijkbare studies in de literatuur gevonden.

De significant hogere frekwentie van SGPT-stijgingen tengevolge van de behandeling met de combinatie van PZA met PAS in vergelijking met combinaties van PZA zonder PAS blijkt een bevestiging van een reeds door Fouquet beschreven, maar in onvoldoende groot materiaal, niet significant verschil in frekwentie.

De waarde van geregelde SGPT-bepalingen ter preventie van ernstige leverbeschadiging door PZA wordt besproken.

In overeenstemming met Morrissey en Rubin wordt geconcludeerd dat met genoemde methode het optreden van ernstige leverbeschadiging kan worden voorkomen, mits bepaalde regels in acht worden genomen. De behandeling dient bij het bereiken van een bepaalde SGPT te worden gestaakt. Als de grens hiervoor bij 80 E gekozen wordt, lijkt voldoende aan een veilige marge te worden voldaan. Boven deze grens blijkt een duidelijke kans op ernstige leverbeschadiging te bestaan. Hiervan getuigen de anicterisch verlopen hepatitisen welke in hoofdstuk X beschreven worden.

Ten aanzien van de reproduceerbaarheid van de SGPT-stijging bestaat verschil van mening. Morrissey en Rubin konden met een proefdosis een SGPT-stijging reproduceren. Andere onderzoekers slaagden erin de behandeling zonder nieuwe stoornissen te hervatten, terwijl in ons eigen onderzoek tijdens voortzetten van de behandeling in een aantal gevallen zelfs een daling van de SGPT kon worden geconstateerd.

Ten aanzien van de controle van de behandeling met ETH in combinaties met andere medicamenten werd in principe hetzelfde beeld gevonden als voor PZA. Er werd echter geen toename van de frekwentie van SGPT-stijgingen gevonden bij behandeling met combinaties van ETH met PAS en andere tuberculostatica.

In hoofdstuk VII werd voor PAS in medicijncombinaties zonder PZA of ETH in 42 % een SGPT-stijging boven 50 E gevonden. Bij het percentage in de laatste groep moet opgemerkt worden, dat het onderzoek naar SGPT-verhoging tijdens de behandeling met PAS in dit retrospectieve onderzoek niet systematische verricht werd.

De gegevens van 8 patiënten die in de eerste weken van een behandeling met een PAS bevattende medicijncombinatie, leverfunctiestoornissen t.g.v. een allergische geneesmiddelreactie vertoonden, worden in het tweede gedeelte van hoofdstuk VII besproken.

Deze leverfunctiestoornissen blijken te kunnen worden opgevat als uitingen van het meedoen van de lever aan een algemene allergische reactie.

Hoofdstuk VIII beschrijft de resultaten van de prospectieve onderzoeken.

De frekwentie waarin SGPT-stijgingen boven 50 E gevonden werden bedroeg in de eerste 3 maanden 37 % in het eerste PAS-onderzoek en 46 % in het tweede PAS-onderzoek.

Uit het eerste onderzoek blijkt dat zowel na een toedieningspauze van enkele weken (bij 2 patiënten) en hervatting van een behandeling, als na continueren van de behandeling (bij 2 patiënten) na een SGPT-stijging boven 100 E, een daling van de SGPT kan optreden zonder verdere klinische aanwijzingen voor het ontstaan van ernstige leverbeschadigingen.

Het tweede PAS-onderzoek toont naast een significante stijging van de SGPT, een significante stijging van de SGOT. De andere parameters voor leverbeschadiging; LDH, alkalische fosfatase, thymoltroebeling, thrombotest en BSP retentie geven geen belangrijke afwijkingen aan.

Als verrassing werd een significante daling van de alk. fosfatase gevonden, waarvoor geen duidelijke verklaring gegeven kan worden.

Andere significante veranderingen in de gebruikte parameters waren een daling van de thymoltroebeling, stijging van de albumine-globuline verhouding van het eiwitspectrum, welke in verband gebracht werden met de genezing van de tuberculose, een daling van het leucocytenaantal, welke zowel op genezing van ontstekingsprocessen als op remming van het beenmerg onder invloed van de toegediende medicamenten zou kunnen berusten.

In hoofdstuk IX worden de resultaten van het retrospectieve en prospectieve PAS-onderzoek samengevat en vergeleken met de gegevens uit de literatuur.

Onderscheid wordt gemaakt tussen patiënten met leverbeschadiging tengevolge van een typische allergische geneesmiddelreactie op de toediening van PAS, welke in de literatuur reeds uitvoerig beschreven werd, en patiënten met asymptomatisch verlopende leverbeschadigingen tengevolge van een behandeling met PAS in combinatie met andere tuberculostatica, welke in deze studie worden beschreven en waarvan eerst onlangs in de literatuur (Ockerman en Ryde, 1968) melding werd gemaakt.

Vervolgens worden de argumenten voor een toxische, dan wel allergische genese van de opgetreden asymptomatische leverbeschadiging besproken.

Geconcludeerd wordt, dat zonder nader onderzoek geen uitspraak over de aard van de gevonden beschadiging gedaan kan worden.

Tenslotte worden de konsekventies van de hoge frekwentie waarin deze aspecifieke leverbeschadiging bij de tuberculostatische behandeling blijken voor te komen, besproken.

In hoofdstuk X worden de klinische gegevens en het microscopische anatomisch beeld van de lever van 9 patiënten besproken.

Het betreft 2 patiënten met een hepatitis-type leverbeschadiging die waarschijnlijk aan behandeling met PZA in combinatie met ETH en andere tuberculostatica kan worden toegeschreven, de obductiegegevens van 1 patiënt met een acute gele leveratrofie, die het gevolg kan zijn geweest van een behandeling met PZA in combinatie met PAS en andere tuberculostatica, en de beelden van 5 patiënten, die geringere weinig specifieke veranderingen van het leverweefsel vertonen onder invloed van medicijncombinaties die bij allen PAS en bij een enkele ook PZA of ETH naast andere tuberculostatica bevatten. Bij één patiënt werd een belangrijke steatosis hepatis gevonden, die behalve aan de medicamenteuze behandeling ook aan andere factoren (insufficiente voeding, betrekkelijk uitgebreide tuberculose) kan worden toegeschreven.

In hoofdstuk XI worden een aantal factoren besproken, die naast de invloed van de toegepaste tuberculostatica, van belang zijn bij de interpretatie van de tijdens deze behandeling gevonden leverfunctiestoornissen. Besproken wordt de invloed van: de bestaande tuberculose, tevoren bestaande leverafwijkingen en virus hepatitis.

In de laatste paragraaf wordt de mogelijkheid van genetisch bepaalde factoren genoemd; in verband daarmee wordt de invloed van de erfelijk bepaalde acetyleringssnelheid van INH op het ontstaan van de SGPT-stijgingen tijdens de behandeling met een combinatie van PAS, INH en Sm, bij één van de systematisch onderzochte groepen patiënten nagegaan.

Een verband tussen de acetyleringssnelheid en de opgetreden SGPT-stijgingen werd niet gevonden. Tenslotte wordt opgemerkt, dat conclusies omtrent de invloed van INH beperkt blijven, daar dit medicament bij vrijwel alle patiënten werd toegepast.

SUMMARY

The results of regular control of liverfunction tests in sanatorium patients receiving tuberculostatic drugs are described in this thesis. The aim of the investigation was to see whether regular determinations of serum transaminases could assist in the prevention of severe liver-damage due to drugs.

On the basis of reports in the literature, all patients treated with pyrazinamide (PZA) or ethionamide (ETH) were investigated. Groups of patients receiving para-aminosalicylic acid (PAS) were later included, partly because of the abnormalities which had been found.

Chapter I gives a summary of the literature. The current knowledge of the occurrence of liver-damage due to treatment with PAS, PZA, INH and ETH is discussed. The chapter also includes outlines of publications about INH-induced jaundice, the relationship of PZA-induced jaundice to the dose administered, transaminase determinations during treatment with PZA, fatalities from PZA, and jaundice and liver-damage resulting from ETH.

An outline of the various types of drug-induced liver-damage is given in chapter II. The scheme of Schaffner, Sherlock and others is used. Hepatotoxicity can be divided into hepatocellular and cholestatic types, with a further subdivision of the hepatocellular form into direct livercell-damage (as occurs e.g. with phosphorous) and hepatitis-like damage, which has the clinical and histological appearance of viral hepatitis. Cholestatic damage is divided into an allergic type of intrahepatic cholestasis (chlorpromazine-type) and non-allergic cholestasis (steroid-type).

Drug-induced jaundice can also have other causes e.g. haemolysis. The prognostic importance of the early recognition of anicteric liver-damage was emphasised at the end of this chapter.

The transaminases are discussed in the IIIrd. chapter. Their significance, methods of determination and definition of the units are considered, together with a detailed description of the modified colour-reaction of Reitman and Frankel which was used during this investigation. The chapter closes with the results of an investigation into normal values. Determinations were performed on serum specimens from three series.

1. 20 healthy volunteers
2. serum obtained at the initial examination of 101 blood donors
3. 91 patients immediately on admission to the sanatorium.

Chapter IV deals with the subdivision of the investigation into the occurrence of hepatotoxic side-effects of tuberculostatic drugs during treatment.

The *first* part comprises a retrospective study of 457 patients and an outline is given of the manner in which one attempted to determine the hepatotoxicity of PZA, ETH and PAS where differing drug combinations were used.

The *second* section describes two prospective studies. In 30 patients the SGPT was followed from the start of treatment with a combination of PAS, INH and Sm. In 24 patients an intensive investigation was carried out, in which the SGPT, SGOT, LDH, alkaline phosphatase, thymol turbidity, serum bilirubine, thrombotest, serum protein electrophoresis and BSP retention (as parameters of liverfunction) were followed for the first three months, of treatment with PAS, INH and Sm. In addition the basal, early morning counts of eosinophils, leucocytes and platelets and the test for albuminuria were determined regularly to detect possible allergic factors.

The *third* part consists of a histo-pathological investigation of the liver biopsies from 8 patients with abnormal liverfunction tests, and the results of a postmortem examination of 1 patient.

The results of the retrospective study are discussed in chapter V, VI and VII. It was found with regard to both PZA and ETH that the number of raised SGPT results at the end of treatment did not increase with the duration of the treatment. PZA in combinations with PAS gave significantly more raised SGPT values than PZA in combinations without PAS. There was no similar significant difference between ETH with and without PAS.

Combinations of ETH and PZA gave more raised SGPT values than combinations of ETH or PZA with other tuberculostatic drugs; in the numbers investigated, this difference was not significant.

A rise in SGPT above 50 units was found in $11\frac{1}{2}\%$ of patients receiving PZA in combinations without PAS or ETH (chapter V), and in 16 % of patients using ETH in drug combinations without PAS or PZA (chapter VI). In comparison with the literature on PZA therapy, it would appear that SGPT determination as described brings more cases of liver-damage to light than are reported using other liver function tests. These results agree closely with the results of the most comparable and well-documented study of Morrissey and Rubin. They found that 17 out of 95 patients had raised transaminases; in our series 13 out of 76 patients had abnormal results.

No comparable studies could be found dealing with the combination of PZA and ETH. The significantly increased frequency with which a raised SGPT occurred in patients treated with PZA and PAS as opposed to PZA without PAS, confirms the findings of Fouquet, although he had too few patients for a significance to be found.

The value of regular determinations of the SGPT in the prevention of severe PZA-induced liver-damage is discussed.

We agree with the conclusions of Morrissey and Rubin that serious hepatotoxicity can be prevented using the above approach, if one adheres to certain rules. Treatment should be stopped if the SGPT rises above a pre-determined limit. The choice of 80 units as the upper limit appears to give a satisfactory safety margin. Above this value there is a definite chance that severe liver-damage will occur; this is borne out by the anicteric „hepatitis” patients described in chapter X.

There is a difference in opinion about the reproducibility of the rise in SGPT. Morrissey and Rubin were able to repeat the SGPT rise with a test dose, other workers however managed to begin the treatment again without seeing any new abnormalities.

In our own investigation continuation of the treatment led to a decrease of the SGPT level in some cases. Regarding the control of ETH therapy in combination with other drugs, the same picture was obtained as for PZA. There was no demonstrable increase in the occurrence of raised SGPT in combinations with PAS or other tuberculostatic drugs.

In chapter VII it is found that PAS in drug combinations without PZA or ETH led to a 42% incidence of SGPT levels above 50 units. In this retrospective survey it must however be pointed out that SGPT determinations did not occur systematically in all patients treated with PAS. The data of 8 patients who developed abnormal liver function tests associated with an allergic drug reaction during the first weeks of treatment including PAS are discussed in Chapter VII. The disturbance in liver function can be regarded as the participation of the liver in a generalised allergic reaction.

Chapter VIII reports the results of the prospective study. 37% of patients in the first PAS investigation and 46 % in the second demonstrated a rise in SGPT to above 50 units.

Continuation of treatment in 2 patients with SGPT values above 100 units and restarting treatment after a 2 weeks cessation in two similar patients (during the first investigation) did not lead to the development of severe liver damage.

The second PAS study showed that a significant rise also occurred in the SGOT, but the other liverfunction tests - LDH, alkaline phosphatase, thymol turbidity, thrombotest and BSP retention - were not disturbed. An unexpected finding was a significant decrease in the alkaline phosphatase level; the explanation of this phenomenon is not clear. Other significant changes were a decrease in the thymol turbidity and an increase in the albumin-globulin ratio; this was regarded as a reflection of healing of the tuberculous process; and a decrease in the leucocyte count, which could be due either to healing or to bonemarrow depression by the drugs administered.

The results of the retrospective and prospective PAS studies were summarised in Chapter IX and compared with results obtained from the literature.

Liver damage resulting from a typical drug allergy, which has been well-documented, can be differentiated from asymptomatic liver damage as a result of treatment with PAS in combination with other tuberculostatic drugs, as is described in this investigation and was only recently reported (Öckerman and Ryde, 1968).

The arguments for a toxic or allergic aetiology for this asymptomatic liver damage are discussed. Without further investigations no conclusions can be drawn as to the cause of the liver-damage. The consequence of the high frequency of aspecific liver-damage associated with tuberculostatic treatment is also considered.

The clinical findings and microscopy of the liver in 9 patients are presented in chapter X. 2 patients had hepatitis-like changes, which probably resulted from treatment with PZA in combination with ETH and other tuberculostatic drugs. The post-mortem findings are given of 1 patient who had an acute yellow atrophy which could be possibly have been caused by a combination of PZA with PAS and other drugs. 5 patients showed slight, nonspecific changes in the liver parenchyma; all received PAS, some had received ETH or PZA in addition to the other tuberculostatic drugs. 1 patient had a marked fatty liver, which could be ascribed not only to the treatment, but also to other features such as malnutrition and advanced tuberculosis.

Other possible causes of liverfunction disturbances arising during treatment are discussed in chapter XI. Virus hepatitis, pre-existent liver diseases and the effect of the tuberculosis are considered.

The last paragraph deals with the possibility of a genetically-determined susceptibility. The effect of the genetically-determined rate of acetylation of INH on the rise in SGPT was investigated in one of the groups receiving PAS, INH and Sm. No relationship could be found between the rate of acetylation and the occurrence of a SGPT rise. Finally, it must be pointed out that one can draw no definite conclusions from this study as to the effect of INH, as nearly all patients received this drug.

APPENDIX

NORMAALWAARDEN EN METHODEN VAN DE IN DIT ONDERZOEK GEBRUIKTE BEPALINGEN IN HET BLOED

SGPT en SGOT zie blz. 17.

LDH, bepaald op het klinisch chemisch laboratorium van de Interne
Kliniek van het Algemeen Provinciaal-, Stads- en Academisch
Ziekenhuis te Groningen (hoofd: Dr. J. J. M. Vegter),
normaalwaarden: 150—350 E.
King, J.: *J. med.lab.Technol.* 1959: 16: 256.

Alk. fosfatase, normaalwaarden: 4—12 E King-Armstrong.
Gorter, E. en de Graaff, W. C.: *Klinische diagnostiek*, Ed. 7.
Stenfert Kroese, Leiden, 1955.

Thymoltroebelingstest, normaalwaarden: < 5 E.
Gorter, E. en de Graaff, W. C.: *Klinische diagnostiek*, Ed. 7.
Stenfert Kroese, Leiden, 1955.

Thrombotest, normaalwaarden: $> 60\%$
Owren, P. A.: *Lancet* 1959: 11: 754.

BSP retentie (45 min.), normaalwaarden: $< 6\%$.
Gorter, E. en de Graaff, W. C.: *Klinische diagnostiek*, Ed. 7.
Stenfert Kroese, Leiden, 1959.

Bilirubine, normaalwaarde: < 1.2 mg/100 ml.
Malloy, M. T. en Evelyn, K. A.: *J. biol.Chem.* 1937: 119: 481.

Albumine globuline verhouding in het eiwitspectrum, berekend uit de
cellulose acetaatelectrophorese, normaalwaarde: 1.4—2.8.
Hoek, A.: *Academisch Proefschrift Groningen* 1966.

Leucocyten 4000 tot 10.000 per mm^3 ,

Thrombocyten > 150.000 per mm^3 ,

Eosinophile granulocyten $< 20 \times 11$ per mm^3 .
Gorter, E. en de Graaff, W. C.: *Klinische diagnostiek*, Ed. 7.
Stenfert Kroese, Leiden, 1955.

Serum INH-concentratie, bepaald met de verticale diffusie methode:
de Graaf, J. L.: *Academisch Proefschrift, Groningen* 1965.

Serum PAS-concentratie, bepaald volgens Lauener in de modificatie van
Bang.
Bang, H. O., Jacobsen, L. K., Strandgaard, E. en Yde, H.:
Acta tuberc. scand. 1962: 41: 237.

LIJST VAN GERAADPLEEGDE LITERATUUR

- Affolter, H.: Die medikamentöse Leberbeschädigung. Schweiz. med. Wschr. 1965: 95: 706.
- Allison, S. T.: Pyrazinamide in low dosage in combination with isoniazid or para-aminosalicylic acid in the treatment of pulmonary tuberculosis. Amer. Rev. Tuberc. 1959: 79: 102.
- Alt, W. J. en Spengler, J. R.: Severe systemic reactions to para-aminosalicylic acid: A case report and review of the literature. Ann intern. Med. 1956: 45: 541.
- Audrin, J. en Routier, J.: Les transaminases seriques comme test d'étude de l'atteinte hepatique chez les tuberculeux. Rev. franç. Et. clin. biol. 1960: 5: 74.
- Babior, B. M. en Davidson, C. S.: Hepatitis: Drug or viral? Amer. J. Med. 1966: 41: 491.
- Bergerot-Blondel, Y., Denecheau, H., Schlicklin, J. M. en Dausset, J.: Étude d'un anticorps allergique actif en présence de para-aminosalicylate de soude (PAS) contre les hématies, les leukocytes et les plaquettes humaines. Sem Hôp., Paris 1960: 36: 1390.
- Berté, S. J., Di Mase, J. D. en Christianson, C. S.: Isoniazid, para-aminosalicylic acid and streptomycin intolerance in 1,744 patients: An analysis of reactions to single drug groups plus data on multiple reactions, type and time of reactions and desensitization. Amer. Rev. resp. Dis. 1964: 90: 598.
- Birkeland, K. en Nissen-Meyer, S.: Pyrazinamide and cycloserine in the treatment of pulmonary tuberculosis. Acta tuberc. scand. 1958: 36: 98.
- Brit. tub. Ass.: Research committee of the British tuberculosis association: An investigation of the value of ethionamide with pyrazinamide or cycloserine in the treatment of chronic pulmonary tuberculosis. Tubercle, Lond. 1961: 42: 269.
- Brown, M. en Buechner, A.: Clinical experience with the routine use of serum glutamic-oxalacetic transaminase determinations in all tuberculosis patients under chemotherapy. Trans. 26th. VA-AF pulm. dis. res. Conf. 1967 p. 1.
- Brügger, H.: Die chemotherapie der Tuberkulose des Kindes. Ergebn. ges. Tuberk. Forsch. 1956: 13: 143.
- Burkens, J. C. J.: Een geval van PAS-vergiftiging met haemolyse. Ned. T. Geneesk. 1951: 95: 3788.
- Campagna, M., Calix, A. A. en Hauser, G.: Observations on the combined use of pyrazinamide (aldinamide) and isoniazid in the treatment of pulmonary tuberculosis; a clinical study. Amer. Rev. Tuberc. 1954: 69: 334.
- Chambatte, Ch., Pernod, J., Moreau, A., Bousquet, C., Enjacbert, M. en Ledente, A.: Le thioamide de l'acide alpha-éthyl-iso-nicotinique dans le traitement de la tuberculose pulmonaire chronique de l'adulte. Rev. Tuberc., Paris 1959: 23: 407.
- Claps, F. X.: Two cases of methemoglobinemia and acute hemolytic anemia with death following the ingestion of a solution of para-aminosalicylic acid. Amer. Rev. Tuberc. 1957: 76: 862.

- Clarke, G. M. B. en O'Hea, A. J.: Chronic pulmonary tuberculosis: Treatment with ethionamide combined with cycloserine or oxytetracycline. *Brit. med. J.* 1961: 1: 636.
- Cohen, A. A. en Lawrence, S. H.: Combined hypersensitivity reaction to sodium para-aminosalicylate and associated antibacterial drug concurrently administered. *Ann. intern. Med.* 1957: 46: 893.
- Cohen, R., Kalser, M. H. en Thomson, R. V.: Fatal hepatic necrosis secondary to isoniazid therapy. *J. amer. med. Ass.* 1961: 176: 877.
- Conn, H. O., Binder, H. J. en Orr, H. D.: Ethionamide-induced hepatitis: A review with a report of an additional case. *Amer. Rev. resp. Dis.* 1964: 90: 542.
- Cottin, S., Cozan, R. en Véran, P.: A propos des ictères de l'ethionamide. *Poumon* 1964: 20: 303.
- Dausset, J. et Bergerot-Blondel, Y.: Étude d'un anticorps allergique actif en présence de para-aminosalicylate de soude (PAS) contre les hématies, les leucocytes et les plaquettes humaines. *Vox. Sang.* 1961: 6: 91.
- Davies, D. en Glowinski, J. J.: Jaundice due to Isoniazid. *Tubercle, Lond.* 1961: 42: 504.
- De Voogd, A.: La tolerance a l'ethionamide; problème résolu chez l'enfant. *Rev. Tuberc., Paris* 1963: 27: 935.
- Donnerberg, R. L., Atwell, R. J. en Browning, R. H.: Pyrazinamide-isoniazid in patients with previous isoniazid therapy. *Amer. Rev. Tuberc.* 1957: 75: 846.
- Doppelt, F. F. en Hensler, N. M.: Serum enzyme and other liver abnormalities during tuberculosis therapy: their relationship to hypersensitivity to antituberculous drugs. *Trans. 21st. VA-AF pulm. dis. res. Conf.* 1962. p. 348.
- Douma, J.: Experiences with Ethionamide. *Selected Papers of the K.N.C.V., vol 8, p. 20.* 1964.
- Duchet-Suchaux, L., Ioannou, J. en Pinelli, A: Usage du pyrazinamide en milieu sanatorial. *Rev. Tuberc., Paris* 1963: 27: 103.
- Van Dijk, B. en Kraan, J. K.: Die Behandlung der Lungentuberkulose mit Pyrazinamid. *Beitr. Klin. Tuberk.* 1960: 122: 71.
- Edge, J. R. en Weber, J. C. P.: Ethionamide (1314 Th) and viomycin in the treatment of resistant pulmonary tuberculosis. *Tubercle, Lond.* 1960: 41: 424.
- El-Khoury, S. A. en Dunmore, L. A., Jr.: Ethionamide and hepatotoxicity: A clinical study. *Med. Annu.* 1963: 33: 15.
- Eule, 1964 ontleend aan Kuntz (1967).
- Eymer, K. P.: Zur klinik anikterisch verlaufender Leberkrankheiten. *Münch. med. Wschr.* 1962: 140: 906.
- Feissli, S., Forster, G., Laudahn, G., Schmidt, E. en Schmidt, F. W.: Normal-werte und Alterung van Hauptketten-Enzymen im Serum. *Klin. Wschr.* 1966: 44: 390.
- Forster, G.: Leber- und muskelspezifische Enzymdiagnostik. *Schweiz. med. Wschr.* 1962: 92: 1422.

- Fouquet, J., Teyssier, L., Bacle, F., Carrat, R. en Le Renard, J. L.: L'action anti-bacillaire, l'usage thérapeutique et les dangers du pyrazinamide. *Rev. Tuberc.*, Paris 1965: 29: 930.
- Gellis, S. N. en Murphy, R. V.: Hepatitis following isoniazid. *Dis. Chest.* 1955: 28: 462.
- Gellis, S. en Texler, K.: Unusual reactions to anti-tuberculous chemotherapy. *Med. J. Austr.* 1960: ii: 99.
- Gerbeaux, J. en Baculard, A.: Incidents et accidents du traitement par l'Ethionamide chez l'enfant. Quatre cas d'ictère (d'après 80 observations d'enfants traités par l'Ethionamide). *Bull. Soc. méd. Hôp.*, Paris 1963: 114: 673.
- Gezondheidsraad: Rapport inzake hepatitis infectiosa. 1963 No. 742/61.
- Göggel, K. H., Hübner, K., Jungbluth, H. en Radenbach, K. L.: Toxische Schädigungen der Leber durch Aethionamid. IIIrd International Congress of Chemotherapy 1963: p. 198.
- Gökçen, M. en Zinneman, H. H.: Liver „autoantibodies” in a case of drug-induced jaundice. *Gastroenterology* 1963: 44: 69.
- De Graaff, J. L.: De klinische betekenis van de serumconcentraties van isonicotinezuurhydrazide en streptomycine. Proefschrift, Groningen 1965.
- Haapanen, J., Gill, R., Russell, W. F., Jr. en Kass, I.: Re-treatment of pulmonary tuberculosis: Experiences with various combinations of Pyrazinamide Cycloserine en Kanamycine in patients excreting tubercle bacilli resistant to both Streptomycine and Isoniazid. *Amer. Rev. resp. Dis* 1960: 82: 843.
- Haber, E. en Osborne, R. K.: Icterus and febrile reactions in response to isonicotinic acid hydrazine; report of two cases and review of literature. *New Engl. J. Med.* 1959: 260: 417.
- Haex, A. J. Ch. en Van Beek, C.: Tuberculosis and Aspiration Liver Biopsy; its Clinical significance in Diagnosis and Therapy. de Erven F. Bohn N.V., Haarlem 1955.
- Hanson, J. E. en Cleve, E. A.: Fatal hypersensitivity to PAS and streptomycin. *Dis. Chest.* 1955: 28: 577.
- Hensler, N. M., Singer, E. P. en Hill, H. E.: Hypersensitivity reactions due to para-aminosalicylic acid: Review of the literature and report of a case showing cholangiolitic hepatitis. *Amer. Rev. resp. Dis.* 1957: 76: 132.
- Hofmann, P., Nickel, L. en Junghaus, G.: Erfahrungen mit dem Tuberkulostaticum „Iridoizin”. *TuberkArzt* 1961: 15: 18.
- Karmen, A., Wroblewski, F. en La Due, J. S.: Transaminase activity in human blood. *J. Clin. Invest.* 1955: 34: 126.
- Kendall, M. G.: Rank correlation methods. 2nd ed., Griffin, London 1955.
- Kemp, J. A.: Jaundice occurring during administration of promazine. *Gastroenterology* 1957: 32: 937.
- Klatskin, G.: Toxic and Drug-Induced hepatitis; in Schiff, L. en Watson, C. J.: *Diseases of the Liver*, 2nd. ed., Pitman Medical Publishing Co., London 1963

- Klaus, D. en Zeh, E.: Die Differentialdiagnose zwischen Herz- und Lungeninfarkt durch Bestimmung von Fermentaktivitäten im Serum. Dtsch. med. Wschr. 1961: 86: 704.
- Knüchel, F.: Leberschäden bei Tuberkulose and ihre therapeutische Beeinflussbarkeit. Wien, Z. inn. Med. 1952: 33: 59.
- Krugman, S. c.s.: Infectious hepatitis. J. amer. med. Ass. 1960: 174: 823.
- Kuntz, E., Liehr, H. en Pfingst, W.: Toxische Leberschädigungen durch Äthionamid. Dtsch. med. Wschr. 1967: 92: 1718.
- Lees, A. W.: Jaundice due to ethionamide. Brit. J. Dis. Chest. 1963: 57: 158.
- Lees, A. W.: Toxicity in newly diagnosed cases of pulmonary tuberculosis treated with ethionamide. Amer. Rev. resp. Dis. 1963: 88: 347.
- Lees, A. W.: Ethionamide and Isoniazide in previously untreated cases of pulmonary tuberculosis. Dis. Chest. 1964: 45: 247.
- Lehmann, J.: Para-aminosalicylic acid in the treatment of tuberculosis. Lancet 1946: i: 15.
- Lichtenstein, M. R. en Cannemeyer, W.: Severe para-aminosalicylic acid hypersensitivity simulating mononucleosis or hepatitis. J. amer. med. Ass. 1953: 152: 606.
- MacLeod, H. M., Hay, D. en Stewart, S. M.: The use of pyrazinamide plus isoniazid in the treatment of pulmonary tuberculosis. Tubercle, Lond. 1959: 40: 14.
- Matthews, J. H.: Pyrazinamide and isoniazid used in the treatment of pulmonary tuberculosis. Amer. Rev. resp. Dis. 1960: 81: 348.
- McDermott, W., Ormond, L., Musschenheim, C., Deuschle, K., McCune, R. M. en Tompsett, R.: Pyrazinamide-isoniazide in tuberculosis. Amer. Rev. Tuberc. 1954: 69: 319.
- McDermott, W.: Comment. Trans. 14th VA-Army/Navy Conf. chemother. Tuberc. 1955 p. 82.
- McKendrick, G. D. W.: Toxic hepatitis from para-aminosalicylic acid. Lancet 1951: ii: 668.
- McLean, R. L. en Benson, W. P.: Viomycin and pyrazinamide in far advanced, drug resistant pulmonary tuberculosis. Trans. 15th VA-Army/Navy Conf. chemother. Tuberc. 1956 p. 122.
- Meyler, L. en Peck, H. M.: Drug induced diseases. Van Gorcum, Assen, 1962.
- Merrit, A. D. en Fetter, B. F.: Toxic hepatic necrosis (hepatitis) due to isoniazid; report of a case with cirrhosis and death due to hemorrhage from esophageal varices. Ann. intern. Med. 1959: 50: 804.
- Morrison, L. M., Hoyt, R. E., Rosenthal, M., Levine, M. G. en Holeman, R.: Anicteric hepatitis. Arch. environm. Hlth 1962: 4: 538.
- Morrison Smith, J. en Springett, V. H.: Serum transaminase levels during treatment with isoniazid, streptomycin and PAS. Tubercle, Lond. 1966: 47: 245.
- Morrissey, J. F. en Rubin, R. C.: The detection of pyrazinamide-induced liver damage by serum enzyme determinations. Amer. Rev. resp. Dis. 1959: 80: 855.
- Moulding, T. S. en Goldstein, S.: Hepatotoxicity due to Ethionamide. Amer. Rev. resp. Dis. 1962: 86: 252.

- Mulder, R. J. en Huizinga, T.: Het gehalte aan para-aminosalicylzuur in het bloed bij orale toediening van een calcium-aluminiumzout van PAS. Ned. T. Geneesk. (verschijnt binnenkort).
- Müller, A. A.: Beurteilung anatomischer und functioneller Befunde an der Leber bei Tuberkulose. *TuberkArzt* 1959: 13: 652.
- Musschenheim, C., Organick, A., McCune, R. M., Jr., Batten, J., Deuschle, K., Tompsett, R. en McDermott, W.: Pyrazinamide-isoniazid in tuberculosis. Observations with reduced dosage of pyrazinamide. *Amer. Rev. Tuberc.* 1955: 72: 851.
- Nagasawa, J. en Mikami, R.: The side effects of ethionamide with emphasis on its hepatotoxicity. *Bull. int. un. Tuberc.* 1964: 35: 139.
- Nedwicki, E. G. en Williams, J. H., Jr.: Pyrazinamide-INH in the treatment of pulmonary tuberculosis: Final data from cooperative studies 11 and 18. *Trans. 21st VA-AF Res. Conf. pulm. Dis.* 1962 p. 51.
- Öckerman, P. A. en Ryde, C.: Serum Transaminase Levels in Pulmonary Tuberculosis. *Scand. J. resp. Dis.* 1968: 49: 35.
- Oestreicher, R. R.: Ethionamide in the treatment of pulmonary tuberculosis: A preliminary report. *Trans. 21st VA-AF Res. Conf. pulm. Dis.* 1962 p. 322.
- Organick, A. B., Wilson, E. M., Hoffman, J. R. en Feingold, P. S.: Ethionamide-kanamycin in retreatment of chronic tuberculosis with comments on the late appearance of ethionamide hepatotoxicity. *Trans. 22nd VA-AF Res. Conf. pulm. Dis.* 1963 p. 68.
- O'Sullivan, D. C.: Isoniazid jaundice during the treatment of genitourinary tuberculosis. *Tubercle, Lond.* 1966: 47: 221.
- Outwood (Kentucky): *Quart. Progr. Report. Vet. Adm.* 1961: 16: 48.
- Paine, D.: Fatal hepatic necrosis associated with aminosalicylic acid: Review of the literature and report of a case. *J. amer. med. Ass.* 1958: 167: 285.
- Pecora, D. V.: Pyrazinamide and viomycin in the surgical treatment of pulmonary tuberculosis. *Amer. Rev. Tuberc.* 1958: 77: 83.
- Pernod, J.: Hepatic tolerance of ethionamide. *Amer. Rev. resp. Dis.* 1965: 92: 39.
- Petty, T. L. en Mitchell, R. S.: Succesful treatment of advanced isoniazid- and streptomycin-resistant pulmonary tuberculosis with ethionamide, pyrazinamide en isoniazid. *Amer. Rev. resp. Dis.* 1962: 86: 503.
- Phillips, S. en Horton, G. E.: Pyrazinamide-isoniazid: Comparison with isoniazid-para-aminosalicylic acid in active pulmonary tuberculosis with the choice of regimens determined by chance. *Amer. Rev. Tuberc.* 1956: 73: 704.
- Phillips, S. en Tashman, H.: Ethionamide jaundice. *Amer. Rev. resp. Dis.* 1963: 87: 896.
- Phillips, S. en Trevathan, R. D.: Serum glutamic oxaloacetic transaminase elevation and possible hepatotoxicity accompanying the administration of Ethionamide. *Amer. Rev. resp. Dis.* 1962: 86: 268.
- Potter, B. P. en Chang, S. F.: Experience with pyrazinamide. *Dis. Chest.* 1955: 27: 44.
- Prinz, F., Bock, H. E., Scholtze, H. G. en Müller, A. A.: Zur histologisch nachweisbare Leberverfettung bei Tuberkulose. *Dtsch. wed. Wschr.* 1958: 83: 914.

- Randolph, H. en Joseph, S.: Toxic hepatitis with jaundice occurring in a patient treated with isoniazid. *J. amer. med. Ass.* 1953: 152: 38.
- Reinolds, E.: Isoniazid jaundice and its relationship to iproniazid jaundice. *Tubercle, Lond.* 1962: 43: 375.
- Reitman, S. en Frankel, S.: Colorimetric method for the determination of serum transaminase activity. *Amer. J. clin. Path.* 1957: 28: 56.
- Remmers, A. R. en Kaljot, M. V.: Serum transaminase levels: Effect of strenuous and prolonged physical exercise on healthy young subjects. *J. amer. med. Ass.* 1963: 185: 968.
- Rist, N.: L'activité antituberculeuse de l'ethionamide: étude expérimentale et clinique. *Adv. Tuberc. Res.* vol. X, p. 69. Karger, Basel/New York 1960.
- Ritchie, J. A., Cambell, A. E. R., Cuthbert, J. en Bruce, L. G.: Treatment of Drug-resistant cases of Pulmonary tuberculosis with cycloserine and pyrazinamide. *Tubercle, Lond.* 1958: 39: 289.
- Robitzek, E. H. en Selikoff, I. J.: Hydrazine derivatives of isonicotinic acid (rimifon, marsilid) in the treatment of active progressive caseous-pneumonic tuberculosis; preliminary report. *Amer. Rev. Tuberc.* 1952: 65: 402.
- Rowland, H. A. K.: Acute hemolysis following PAS. *Brit. med. J.* 1958: 2: 92.
- Schaffner, F. en Popper, H.: Electron microscopic study of human cholestasis. *Proc. Soc. exp. Biol., N.Y.* 1959: 101: 777.
- Schaffner, F.: Iatrogenic jaundice. *J. amer. med. Ass.* 1960: 174: 1960.
- Schalm, L.: Keuze uit de leverfunctieproeven en het gebruik daarvan in de praktijk. *Ned. T. Geneesk.* 1962: 106: 719.
- Schütz, I.: Über die Behandlung der kavernösen Lungentuberkulose mit Aethionamid. *Dtsch. med. Wschr.* 1961: 86: 133.
- Schwartz, W. S. en Moyer, R. E.: The chemotherapy of pulmonary tuberculosis with pyrazinamide used alone and in combination with streptomycin, para-aminosalicylic acid or isoniazid. *Amer. Rev. Tuberc.* 1954: 70: 413.
- Schwartz, W. S.: Results of original and re-treatment courses of pyrazinamide chemotherapy for pulmonary tuberculosis-pilot studies XI (pyrazinamide-isoniazid) and XIII (cycloserine-pyrazinamide-isoniazide): data from cooperative study. *Trans. 16th VA-AF Conf. chemother. Tuberc.* 1957 p. 61.
- Sherlock, S.: Diseases of the liver and the biliary system. 3rd Ed. p. 293, Blackwell, Oxford 1963.
- Sherlock, S.: Jaundice due to drugs. *Proc. roy. Soc. Med.* 1964: 57: 881.
- Simpson, D. G. en Walker, J. H.: Hypersensitivity to PAS. *Amer. J. Med.* 1960: 29: 297.
- Sjoukes, P.: Een ziektebeeld gelijkend op mononucleosis infectiosa, veroorzaakt door para-aminosalicylzuur. *Ned. T. Geneesk.* 1952: 96: 2001.
- Sleeper, J. C., Tyor, M. P. en Smith, M. D.: Hepatitis due to p-aminosalicylic acid hypersensitivity: A clinical-pathologic correlation in two nonfatal cases. *Gastroenterology* 1960: 39: 208.

- Somner, A. R. en Brace, A. A.: Ethionamide, Pyrazinamide and Cycloserine used successfully in the treatment of chronic pulmonary tuberculosis. *Tubercle*, Lond. 1962: 43: 345.
- Spengos, T. N. en Cuizon, R.: Pyrazinamide-induced acute yellow atrophy of the liver. Case report and post-mortem findings. *Amer. Rev. Tuberc.* 1958: 77: 858.
- Taquet, A., Foissac-Gégout, Ph. en Lelièvre, G.: Étude clinique de l'hépatotoxicité de l'Ethionamide. *Lille Médical* 1965: 10: 156.
- Tani, P. en Poppius, H.: Side effects of an antituberculous five-drug regimen: Ethionamide, Cycloserine, Pyrazinamide, Viomycine and Isoniazide. *Acta tuberc. scand.* 1963: 18: 256.
- Toguri, E. en Atwell, R. J.: Cycloserine combined with Pyrazinamide in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Amer. Rev. Tuberc.* 1958: 78: 927.
- Turnbull, F. W. A.: Clinical experience with cycloserine and Pyrazinamide. *Tubercle*, Lond. 1960: 41: 314.
- Urban, H. en Bahr, G.: Die Leber bei INH Langzeitbehandlung. *Beitr. Klin. Tuberk.* 1961: 124: 406.
- U.S. Public health service tuberculosis therapy trial: Hepatic toxicity of pyrazinamide used with isoniazid in tuberculous patients. *Amer. Rev. resp. Dis.* 1959: 80: 371.
- Velu, S., Andrews, R. H. Angel, J. H., Devadatta, S., Fox, W., Jacob, P. G., Nair, C. N. en Ramakrishnan, C. V.: Streptomycin plus pyrazinamide in the treatment of patients excreting isoniazid-resistant tubercle bacilli, following previous chemotherapy. *Tubercle*, Lond. 1961: 42: 136.
- Veterans administration report, *Quart. Progr. Rep. of VA-AF study on the chemotherapy of tuberculosis* 1956: 11: 27.
- Voogd, A de, zie De Voogd, A.
- Vulliamoz, P. en Favez, G.: Exploration hépatique chez le tuberculeux pulmonaire par les méthodes enzymatiques. Recherche d'un éventuel effet hépatotoxique des médicaments antibacillaires. *Med. Thorac.* 1964: 21: 99.
- Waitzkin, L.: Hepatic dysfunction during promazine therapy. *New Engl. J. Med.* 1957: 257: 276.
- Weinstein, H. J., Hallett, W. Y. en Sarauw, A. S.: The absorption and toxicity of ethionamide. *Amer. Rev. resp. Dis.* 1962: 86: 572.
- Wroblewski, F. en La Due, J. S.: Serum glutamic oxalacetic aminophorase (transaminase) in hepatitis. *J. amer. med. Ass.* 1956: 160: 1130.
- Yeager, R. L., Monroe, W. G. C. en Dessau, F. I.: Pyrazinamide (Aldinamide) in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Amer. Rev. Tuberc.* 1952: 65: 523.
- Zondag, H. A.: De diagnostische betekenis van enkele bloedenzymen. *Ned. T. Geneesk.* 1963: 107: 1088.
- Zorini: Omodei-Zorini, A., Spina, G. en De Simoni, G. E.: Clinical and biological investigations on the new antituberculosis drugs (pyrazinamide and cycloserine). *Dis. Chest.* 1958: 34: 27.

